



Revista Venezolana de

Oncología

Organo Divulgativo Oficial de la
Sociedad Venezolana de Oncología

Depósito legal: pp 19892DF538

Depósito legal: ppi 201402DC4448

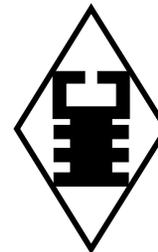
ISSN:0798-0582

ISSN:E 2343-6239

Vol. 29, No. 2

Abril - Junio 2017

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



SUMARIO

EDITORIAL

Discurso. Gustavo Gotera G 77

ARTÍCULOS ORIGINALES

Sarcoma de Kaposi asociado al Virus de Inmunodeficiencia Humana tratamiento de las recaídas.
Dimas E. Hernández, Mario Comegna 78

Estudio de la expresión del p16INK4A y KI 67 en diagnóstico de lesiones intraepiteliales de cabeza y cuello
informe preliminar. Massiel S. Fernández B, Eddy V Mora, Wilfredo Perffeti C, Daniel Verdecchia, Ramón
Tellez, Emelissa Sosa. 83

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Caracterización del carcinoma ductal consulta de oncología. IVSS Hospital Uyapar período 2007-2013.
María Puerta L, Carlos Tovar, Samuel Yary M, Melania Marín 91

Factores de riesgo y protectores asociados al cáncer de mama. Marco López T, Adriana Pesci Feltri,
Isabel García F, Vincent Guida, Andreina Fernandes, Ricardo Blanch. 102

Expresión de BRCA1 en mujeres con neoplasias epiteliales de ovario del Estado Carabobo, Venezuela.
Ángel Fernández, Eddy Mora, Jesús Villegas, Zunilde Solorzano, Aldo Reigosa 112

CASOS CLÍNICOS

Tumor maligno de la vaina del nervio periférico primario de mama informe de caso Unidad de Mastología
Clínica Leopoldo Aguerrevere. Gerardo Hernández M, Marthelena Acosta, Ana K Ramírez, Ricardo
Paredes H, Carmen E Marín, Juan Hernández R, Ana Hollebecq, Claudia González C 123

Tumor sólido-pseudopapilar de páncreas revisión de datos de 15 años. Carlos A Coello H, Carlos
Velandia Q, Rafael Delgado M, Armando Gil Mendoza 130

COMUNICACIONES BREVES

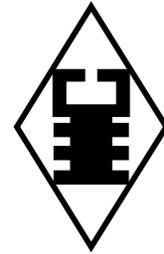
Leiomioma pararectal. A propósito de un caso. Rafael A. González O, Jhonatan R. Rodríguez R, Yihad 136

DE INTERÉS EN ONCOLOGÍA

Consenso de detección temprana de cáncer de mama. Pesquisa oportunist. Pesquisa en cáncer de mama.
Josepmilly Peña C, Jorge Pérez, Jency Jahon, José Muñoz, Eduardo Undreiner, Gino Bianchi, Enrique
López, Gerardo Hernández, Víctor Acosta F, Leopoldo Moreno, Ricardo Paredes, Álvaro Gómez, Alberto
Contreras, Ricardo Ravelo, Juan C Rodríguez, Jesús Lastra, Carlos Núñez, Cesar Pacheco, Adriana Pizarro,
Juan C Pozo, Felipe Saldivia, Carmen García, Antonieta Porco, María I Attianese, Josefina Rosales, Itala
Longobardi, Josefina Lamas, Caren González, Patricia González, Luis Capote, Humberto López, Alejandro
Briceño, Livia Castillo, Adriana Pesci-Feltri, Javier Soteldo, Luis Vásquez. 141

NOTICIAS

Principales Eventos Nacionales e Internacionales 160
Instrucciones generales para los autores V



S U M M A R Y

EDITORIAL

Speech. Gustavo Gotera G 77

ORIGINAL ARTICLES

Kaposi's sarcoma associated with human Immunodeficiency Virus, treatment of relapses. Dimas E. Hernandez, Mario Comegna 78

Study of the expression of the p16INK4A and KI-67 in diagnosis of intraepithelial lesions of the head and neck, preliminary report. Massiel S. Fernandez B, Eddy V Mora, Wilfredo Perffeti C, Daniel Verdecchia, Ramon Tellez, Emelissa Sosa. 83

REVIEW ARTICLES

Characterization of carcinoma ductal oncology consultation IVSS Hospital Uypar period 2007-2013. Maria Puerta L, Carlos Tovar, Samuel Yary M, Melania Marin 91

Factors of risk and protective associated to the cancer of breast. Marco Lopez T, Adriana Pesci Feltri, Isabel Garcia F, Vincent Guida, Andreina Fernandes, Ricardo Blanch 102

BRCA1 expression in women with epithelial neoplasms of ovary of the Carabobo State, Venezuela. Angel Fernandez, Eddy Mora, Jesus Villegas, Zunilde Solorzano, Aldo Reigosa 112

CLINICAL CASES

Malignant breast primary peripheral nerve sheath tumor case report Mastology Unit Clinic Leopoldo Aguerreverre. Gerardo Hernandez M, Marthelena Acosta, Ana K Ramirez, Ricardo Paredes H, Carmen E Marin, Juan Hernandez R, Ana Hollebecq, Claudia Gonzalez C 123

Solido-pseudopapilar tumor of pancreas revision of data for 15 years. Carlos A Coello H, Carlos Velandia Q, Rafael Delgado M, Armando Gil Mendoza 130

BRIEF COMUNICATIONS

Leiomyoma para-rectal. A propos of a case. Rafael A. Gonzalez O, Jhonatan R. Rodriguez R, Yihad Khalek M, Domingo Villani, Katheryne Koury, Carmen Salas. 136

INTEREST IN ONCOLOGY

Consensus of early detection of breast cancer. Oportunist search. Research in cancer de mama. Josepmilly Peña C, Jorge Perez, Jemcy Jahon, Jose Muñoz, Eduardo Undreiner, Gino Bianchi, Enrique Lopez, Gerardo Hernandez, Victor Acosta F, Leopoldo Moreno, Ricardo Paredes, Alvaro Gomez, Alberto Contreras, Ricardo Ravelo, Juan C Rodriguez, Jesus Lastra, Carlos Nuñez, Cesar Pacheco, Adriana Pizarro, Juan C Pozo, Felipe Saldivia, Carmen Garcia, Antonieta Porco, Maria I Attianese, Josefina Rosales, Itala Longobardi, Josefina Lamas, Caren Gonzalez, Patricia Gonzalez, Luis Capote, Humberto Lopez, Alejandro Briceño, Livia Castillo, Adriana Pesci-Feltri, Javier Soteldo, Luis Vasquez. 141

NEWS

Next National and International events. 160

General instruction for authors. V

Revista Venezolana de Oncología



VOI. 29

ABRIL - JUNIO 2017

Nº 2

EDITORIA:

Dra. Ingrid Nass de Ledo.

COMITÉ EDITORIAL:

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

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)

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 Electrónica



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License

SOCIEDAD VENEZOLANA DE ONCOLOGÍA

JUNTA DIRECTIVA. 2016 – 2018

PRESIDENTE:

Dr. Gustavo Gotera González

VICEPRESIDENTE:

Dra. María Teresa Coutinho De Sousa

SECRETARIA:

Dra. Carmen Umbría Rondón

DIRECTORA DE PUBLICACIONES:

Dra. Aisa Manzo Porras

DIRECTORA DE FINANZAS:

Dra. Doris Barboza Dávila.

DIRECTOR DE EDUCACIÓN:

Dr. Alirio Mijares Briñez

DIRECTOR DE RELACIONES INSTITUCIONALES:

Dr. Alejandro Cordero González

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, y es de acceso abierto. 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°: 0134-0015-6101-5304-2578 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, 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.oncologia.org.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, Método, Resultados, Discusión, Agradecimientos y Referencias. 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 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 2015).

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

DISCURSO

DR. GUSTAVO GOTERA GONZÁLEZ

PRESIDENTE SVO

Tengan todos los presentes muy buenos días. Comienzo estas muy breves palabras dando gracias a Dios y a todos uds, por su presencia y permitírnos estar aquí. Es un honor y un privilegio poder tener esta tribuna pero también una responsabilidad. Responsabilidad que se dificulta en tiempos como estos de verdadera crisis económica y social, pero igualmente crisis humana y moral.

No quiero venir aquí a personalizar funciones o a buscar excusas adelantadas a una gestión innegablemente compleja y que a todas luces impresiona difícil. En este contexto especial en el que vivimos, los objetivos simples y comunes se transforman en retos, que hasta en el ámbito más difícil pueden aún ser grandes e importantes oportunidades.

Esperamos con fe, convicción y corazón que la situación del país mejore, sin embargo, mientras esto ocurre, requerimos, solicitamos y rogamos el aporte y colaboración humana, económica, mental y actitudinal de todos los integrantes de esta Sociedad. Las ideas todas son bienvenidas y más aun cuando incluyan mecanismos objetivos para su implementación, comprometiéndonos a revisarlas para determinar su factibilidad, conveniencia y rentabilidad.

Retos? Todos los que en gestiones anteriores fueron simplemente objetivos.

1. Igualar o superar en nuestra organización la calidad de gestión y el nivel académico/científico de TODAS las Directivas anteriores (superar a Álvaro es casi imposible!).
2. Mantener activa y a flote con la calidad que la caracteriza nuestra Revista.

3. Estructurar las reuniones y consensos que estén pendientes.
4. Diseñar y apoyar los eventos científicos ya tradicionales y programar nuevos cursos, pertinentes, adecuados y si es posible también rentables.
5. Trabajar desde ya en un Congreso Nacional de Oncología 2018 integrado o no, pero con nuevos matices adaptados a nuestra realidad.
6. Defender dentro de las atribuciones y lineamientos de la Sociedad la buena práctica de la oncología en Venezuela.
7. Apoyo y promoción de la educación médica continua.

Cómo hacerlo?

1. Con el aporte, ayuda e ideas de todos.
 2. Sumando lo positivo y restando lo negativo.
 3. Con el compromiso de querer ser mejores
- Tenemos solvencia económica para menos de 1 año con una inflación que así como nos come en el quehacer diario también consume a la Sociedad. Este es nuestro marco referencial de trabajo.

Ante esto, mejor y más efectivas acciones. Debemos re-inventarnos y de ser necesario evolucionar aunque a veces tengamos que negociar los egos y el orgullo. Somos una de las pocas Sociedades científicas que permanece activa en toda su dimensión. No perdamos esto que tanto ha costado.

Apreciados todos, amigos todos

Un saludos de bienvenida y acercamiento a esta sociedad, su sociedad.

Gracias

SARCOMA DE KAPOSI ASOCIADO AL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA TRATAMIENTO DE LAS RECAÍDAS

DIMAS E. HERNÁNDEZ, MARIO COMEGNA

ESCUELA JOSÉ MARÍA VARGAS, HOSPITAL VARGAS, UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

RESUMEN

Ha sido demostrado la efectividad del paclitaxel y el interferón alfa-2a pegilado como tratamiento del sarcoma de Kaposi en recaída asociado a infección por el virus de inmunodeficiencia humana. Realizamos un estudio prospectivo del uso del paclitaxel, la doxorubicina liposomal y el interferón alfa-2a pegilado en 23 pacientes con sarcoma de Kaposi en recaída. Obtuvimos con paclitaxel beneficio clínico y respuestas mayores en el 76 % y 69 % de los pacientes respectivamente, con la doxorubicina liposomal beneficio clínico y respuestas mayores en el 100 % de ellos, y con el interferón alfa-2a pegilado beneficio clínico y estabilización de la enfermedad en el 100 %. Se puede concluir que se obtienen buenas respuestas con los tratamientos de segunda y tercera línea para sarcoma de Kaposi en recaída asociado a la infección por el virus de inmunodeficiencia humana.

PALABRAS CLAVE: Sarcoma, Kaposi, recaída, VIH, tratamiento.

SUMMARY

It has been demonstrated the effectivity of the paclitaxel and the interferon alpha-2a pegylated in the treatment of the Kaposi sarcoma in relapsed associated with the human immunodeficiency virus infection. We do a prospective study with the paclitaxel, the liposomal doxorubicin and the interferon alpha-2a pegylated in 23 patients with diagnostic of Kaposi sarcoma in relapsed was done. In the seventy six percent and 69 % of the patients achieved clinical benefit and major responses respectively with the paclitaxel, 100 % of clinical benefit and the major responses with the liposomal doxorubicin, and 100 % of clinical benefit and obtained stable disease with the interferon alpha-2a pegylated. It can be concluded that good responses can be obtained with the second and third line treatment for the Kaposi sarcoma in relapsed associated with the human immunodeficiency virus infection.

KEYWORDS: Sarcoma, Kaposi, relapsed, HIV, treatment.

Recibido: 23/06/2016 Revisado: 18/08/2016

Aceptado para publicación: 12/10/2016

Correspondencia: Dr. Dimas E. Hernández, Cátedra de Clínica y Terapéutica Médica "B", Escuela José María

Vargas, Dirección, San José Caracas, telefax: 0212-5629928, e-mail: dimas78@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El sarcoma de Kaposi (SK) asociado a la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es una forma clínica del SK muy agresiva. Se manifiesta con manchas y nódulos dispersos predominantemente en miembros inferiores y tórax acompañado frecuentemente de edema; sin embargo, puede extenderse al tracto gastrointestinal, ganglios, pulmón, conjuntiva ocular, hígado y bazo ⁽¹⁾. El tratamiento inicial incluyó interferón alfa-2a con el cual se obtuvo entre un 20 % y 40 % de respuestas completas (RC) y entre un 10 % y 30 % de respuestas parciales (RP) ⁽²⁾. Posteriormente se utilizó la mono-quimioterapia con bleomicina con la cual solamente se alcanzó enfermedad estable (EE) en un 58 % de los pacientes ⁽³⁾. Recientemente se empleó la poliquimioterapia con el esquema ABV (doxorubicina-bleomicina-vincristina) con el cual se obtuvo un beneficio clínico entre un 60 % y 100 % de los pacientes ⁽⁴⁾. Posteriormente surgió la doxorubicina liposomal (DL) con la cual se ha alcanzado un 73 % de RC en el tracto gastrointestinal ⁽⁵⁾. Esta última droga se ha convertido en el medicamento de primera línea por su efectividad y perfil de seguridad. Referente a las recaídas, se ha utilizado el paclitaxel como droga de segunda línea obteniendo un 14 % de RC y un 28 % de RP ⁽⁶⁾. Recientemente, se ha incluido el interferón alfa-2a pegilado como medicamento de tercera línea ⁽⁷⁾. Nosotros realizamos un estudio prospectivo a partir de enero del año 2005, utilizando el paclitaxel y la DL como drogas de segunda línea y el interferón alfa-2a pegilado como medicamento de tercera línea.

MÉTODO

Se realizó un estudio prospectivo en el Servicio

de Infectología, Hospital Vargas entre enero del año 2005 y diciembre del año 2015 en un grupo de pacientes con SK asociado a la infección por el VIH en primera recaída con el paclitaxel y la DL. En enero del año 2014 se comenzó otro estudio prospectivo en pacientes con SK en segunda recaída, posterior al uso de paclitaxel con el interferón alfa-2a pegilado, y se realizó un seguimiento hasta diciembre del año 2015. Ambos estudios fueron previamente aprobados por el Comité de Ética del Hospital Vargas. Se incluyeron 13 pacientes quienes recayeron en menos de un año posterior al tratamiento con la DL, y fueron tratados con paclitaxel 100 mg/m² cada 21 días por 6 ciclos. Siete pacientes, quienes recayeron después de un año posterior al tratamiento con la DL, fueron tratados de nuevo con 6 ciclos de la misma droga, 20 mg/m² cada 21 días. Tres pacientes, en segunda recaída posterior al uso del paclitaxel, se trataron con interferón alfa-2a pegilado 180 µg subcutáneo semanal durante 3 meses. Para evaluar la respuesta del SK se utilizaron los criterios validados del grupo de SIDA (*AIDS Clinical Trial Group*) en 1997 ⁽⁸⁾. En resumen, RC: desaparición de toda la enfermedad incluyendo el edema asociado al tumor, si persiste una lesión pigmentada se debe tomar biopsia para demostrar la ausencia de células tumorales, y si hay SK del tracto gastrointestinal, debe repetirse la gastroscopia para demostrar la ausencia completa de la enfermedad, la respuesta debe mantenerse al menos durante 4 semanas. RP: la no aparición de nuevas lesiones y la desaparición de al menos el 50 % de ellas. EE: la no modificación de las lesiones o la reducción de menos del 50 % de ellas. Progresión: la aparición de nuevas lesiones y/o el crecimiento de las existentes. Además, en todos los pacientes se evaluó el beneficio clínico del tratamiento ⁽⁴⁾. Los criterios para suspender el tratamiento fueron: progresión de la enfermedad, intolerancia o toxicidad, o la ocurrencia de una infección por oportunista. La toxicidad se evaluó

de acuerdo a los criterios del Instituto Nacional de Cáncer (EE.UU) ⁽⁹⁾.

RESULTADOS

Todos los pacientes incluidos en el estudio tenían máculas y nódulos en tórax y miembros inferiores asociados con edema, 22 % de ellos tenían lesiones plantares dolorosas y solamente el 9 % lesiones en el tracto gastrointestinal. Con referencia a los exámenes complementarios, 39 % de los pacientes tenían un conteo de linfocitos T-CD4 + menor de 200 células/ μ L y el 52 % de ellos tenía una carga viral detectable (Cuadro 1). Con respecto al tratamiento con paclitaxel, el 76 % de los pacientes obtuvo

beneficio clínico referido principalmente a la desaparición del dolor en las lesiones plantares y mejoría del edema; hubo además, un 69 % de respuestas mayores (completas + parciales). Con referencia a la DL, alcanzamos beneficio clínico y respuestas mayores en todos los pacientes. El tiempo promedio de seguimiento con ambos medicamentos fue de 5 años (rango, 2-7). Al analizar los resultados preliminares con el interferón alfa-2a pegilado, obtuvimos beneficio clínico en todos los pacientes, pero solamente estabilizamos la enfermedad (Cuadro 2). El tiempo promedio de seguimiento fue de 14 meses (rango, 6-24). No hubo toxicidad que ameritara reducción de la dosis, ni aumento del intervalo entre los ciclos, con alguna modalidad de tratamiento.

Cuadro 1. Características clínicas de 23 pacientes con sarcoma de Kaposi asociado a la infección por el virus de inmunodeficiencia humana en recaída.

	Paclitaxel	DL	IFN
Número de pacientes	13	7	3
Máculas y nódulos en tórax y miembros inferiores asociado con edema	13	7	3
Lesión plantar dolorosa	3	2	—
Sarcoma de Kaposi gastrointestinal	1	1	—
Linfocitos T-CD4+			
$\geq 200 \mu$ L	5	7	2
$< 200 \mu$ L	8	—	1
Carga viral			
Indetectable	5	6	—
Detectable	8	1	3

DL, doxorubicina liposomal; IFN, interferon alfa-2a pegilado.

Cuadro 2. Respuesta clínica de 23 pacientes con sarcoma de Kaposi asociado a la infección por el virus de inmunodeficiencia humana en recaída.

	Respuesta completa	Respuesta parcial	Enfermedad estable
Paclitaxel	5	4	4
DL	4	3	—
IFN	—	—	3

DL, doxorubicina liposomal; IFN, interferón alfa 2a pegilado

DISCUSIÓN

El paclitaxel ha sido reconocido como una droga efectiva en el tratamiento del SK asociado a la infección por el VIH tanto en primera como en segunda línea. Ha sido comparado con la DL obteniendo resultados similares en cuanto al dolor y el edema asociado al tumor ⁽¹⁰⁾. Además, se ha empleado en pacientes que recaen posteriores al tratamiento con el ABV o la DL alcanzando respuestas mayores entre un 56 % y 59 %, y un beneficio clínico promedio de un 81 %, con una toxicidad mínima ^(11,12). Nuestros resultados, referente al beneficio clínico (76 %) y respuestas mayores (69 %), son bastantes similares a los reportados previamente. La DL ha sido considerada la droga de primera línea para el tratamiento del SK asociado a la infección por el VIH por su efectividad y perfil de seguridad; sin embargo, no existe reporte del uso de esta droga en segunda línea cuando el paciente ha sido tratado inicialmente con ella y recae posterior a un año de haber mantenido una RC. Con base a una observación clínica, en la cual tratamos a un paciente quien recayó después de haber obtenido una RC duradera (2 años) con la DL, y lo sometimos al mismo tratamiento, decidimos realizar un estudio prospectivo con la DL en segunda línea, porque se obtuvo de nuevo en este paciente RC. Vemos como logramos alcanzar de nuevo un beneficio clínico y respuestas mayores en todos los pacientes. El interferón alfa-2a pegilado se está comenzando a usar como medicamento de tercera línea posterior al uso de la DL y el paclitaxel. Actualmente existe un solo reporte preliminar en la literatura del uso del interferón alfa-2a pegilado en 10 pacientes con SK. Hubo en este estudio un 80 % de respuestas mayores; sin embargo, el tiempo de tratamiento no fue predefinido porque se trató de un estudio retrospectivo. El tiempo promedio libre de SK fue de 22 meses ⁽⁷⁾. Nuestro estudio preliminar,

aunque incluye solo 3 pacientes, es prospectivo y hemos logrado la EE sostenida en todos ellos durante un promedio de seguimiento de 14 meses. Actualmente no se conocen con exactitud todos los mecanismos que puede utilizar el virus herpes humano-8 (VHH-8) para reactivar el SK. Han sido definidos 3 mecanismos, en primer lugar la inmunosupresión caracterizada por un recuento de linfocitos T-CD4 + inferior a 200 células/ μ L. Con referencia a este mecanismo, nosotros hemos reportado una asociación entre el SK y la inmunosupresión. En el año 1994 evaluamos un paciente VIH negativo con leucemia mieloide aguda, quien desarrolló SK cutáneo, el cual desapareció espontáneamente cuando el paciente alcanzó RC y normalizó sus valores de linfocitos T-CD4 + ⁽¹³⁾. El segundo mecanismo tiene relación con la interacción del VIH con el VHH-8 los cuales tienen una colaboración recíproca para su proliferación. Está demostrado que la proteína Tat del VIH aumenta la expresión genética del VHH-8 ^(14,15). Posiblemente este mecanismo sea responsable de la proliferación del VHH-8 cuando se incrementa la carga viral del VIH. Un posible tercer mecanismo que puede influir independiente de la inmunosupresión y el aumento de la carga viral del VIH, puede estar relacionado con la inestabilidad del genoma del VHH-8 ⁽¹⁶⁾ y la variabilidad genética intra-huésped del VHH-8 ⁽¹⁷⁾, así como a fenómenos epigenéticos de metilación que alteran la estructura del virus ⁽¹⁸⁾. Posiblemente estos últimos mecanismos estén involucrados en la resistencia del VHH-8 a los agentes antineoplásicos. En nuestro estudio la inmunosupresión y el aumento de la carga viral del VIH, podrían explicar la reactivación del SK en el 39 % y 52 % de los pacientes respectivamente. Aproximadamente la mitad de los enfermos tenían un buen nivel de linfocitos T-CD4+ y una carga viral indetectable. Posiblemente en este grupo participe la inestabilidad del genoma, la variabilidad genética

y los fenómenos epigenéticos en la reactivación del SK. Finalmente podemos concluir que se obtienen buenas respuestas con los tratamientos de segunda y tercera línea para el SK; además, posiblemente estén involucrados diversos mecanismos en su reactivación.

REFERENCIAS

- Hernández DE. Cáncer asociado a la Infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana. Caracas, Venezuela: Inversiones Quantum, CA; 2014.
- Hernández DE. High doses and low doses of $\alpha 2$ - interferon plus zidovudine in the management of Kaposi's sarcoma associated with human immunodeficiency virus infection. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 1993;2:137-140.
- Hernández DE, Pérez JR. Advanced epidemic Kaposi's sarcoma: Treatment with bleomycin or a combination of doxorubicin, bleomycin, and vincristine. *Int J Dermatol*. 1996;35:831-833.
- Hernández DE, Marín ME, Pérez JR. Sarcoma de Kaposi epidémico avanzado: beneficio clínico con el régimen doxorubicina-bleomicina-vincristina. *Rev Fac Med Caracas*. 2001;24:185-188.
- Hernández-Morales DE, Hernández-Zaccaro AE. Gastrointestinal and cutaneous AIDS-related Kaposi's sarcoma: Different activity of liposomal doxorubicin according to location of lesions. *Eur J Cancer Care*. 2005;14:264-266.
- Hernández DE. La Infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH): estudio descriptivo y experimental del compromiso de órganos y sistemas, infecciones y neoplasias. Caracas, Venezuela. Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico, Universidad Central de Venezuela; 2002.
- Rokx C, van der Ende ME, Verbon A, Rijnders BJA. Peginterferon alfa-2a for AIDS-associated Kaposi sarcoma: Experience with 10 patients. *Clin Infect Dis*. 2013;57:1497-1499.
- Krown SE, Testa MA, Huang J. AIDS-related Kaposi's sarcoma: Prospective validation of the clinical trial group staging classification. *J Clin Oncol*. 1997;15:3085-3092.
- National Cancer Institute. Common toxicity criteria. Bethesda, MD. National Cancer Institute, 1988.
- Cianfrocca M, Lee S, Von Roenn J, Tulpule A, Dezube BJ, Aboulafia DM, et al. Randomized trial of paclitaxel versus pegylated liposomal doxorubicin for advanced human immunodeficiency virus associated Kaposi sarcoma: Evidence of symptom palliation from chemotherapy. *Cancer*. 2010;116:3969-3977.
- Gill PS, Tulpule A, Espina BM, Cabriaes S, Bresnahan J, Llaw M, et al. Paclitaxel is safe and effective in the treatment of advanced AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol*. 1999;17:1876-1883.
- Tulpule A, Groopman J, Saville MW, Harrington W, Friedman-Kien A, Espina BM, et al. Multicenter trial of low-dose paclitaxel in patients with advanced AIDS-related Kaposi sarcoma. *Cancer*. 2002;95:147-154.
- Hernández DE, Pellino ML, Ramírez B. Acute myelocytic leukemia associated with Kaposi's sarcoma in a patient without serum antibodies to human immunodeficiency virus type 1. *Brit J Dermatol*. 1996;134:551-553.
- Mercader M, Nickoloff BJ, Foreman KE. Induction of human immunodeficiency virus 1 replication by human herpes virus 8. *Arch Pathol Lab Med*. 2001;125:785-789.
- 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;276:13427-13432.
- Jackcson BR, Noerenberg M, Whitehouse A. A novel mechanism inducing genome instability in Kaposi's sarcoma associated herpes virus infected cells. *PLoS Pathog*. 2014;10:e1004098.
- Leao JC, de Faria AB, Fonseca DD, Gueiros LA, Silva IH, Porter SR. Intrahost genetic variability of human herpesvirus-8. *J Med Virol*. 2013;85:636-645.
- Darst RP, Haeker I, Pardo CE, Renne R, Kladdé MP. Epigenetic diversity of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Nucleic Acids Res*. 2013;41:2993-3009.

ESTUDIO DE LA EXPRESIÓN DEL P16^{INK4A} Y KI 67 EN DIAGNÓSTICO DE LESIONES INTRAEPITELIALES DE CABEZA Y CUELLO INFORME PRELIMINAR

MASSIEL S. FERNÁNDEZ B, EDDY V MORA, WILFREDO PERFFETI C, DANIEL VERDECCHIA, RAMÓN TELLEZ, EMELISSA SOSA

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

RESUMEN

OBJETIVO: El p16INK4a ha sido identificado como un biomarcador de infección por VPH y su presencia en conjunto con el Ki 67 ha sido propuesta como una herramienta diagnóstica de lesiones pre invasoras intraepiteliales cervicales. Es conocida la asociación del VPH con algunos tipos de carcinomas epidermoide de cabeza y cuello. El propósito de este estudio fue utilizar la inmunotinción de p16/Ki-67 en el diagnóstico de lesiones intraepiteliales preinvasoras de mucosa de cabeza y cuello. **MÉTODO:** Una serie de 20 lesiones intramucosas provenientes de la cavidad oral y laringe. Utilizamos la técnica de matriz de tejidos y realizamos inmunohistoquímica para p16/Ki-67. **RESULTADOS:** El diagnóstico histológico fue de papilomatosis, hiperplasia escamosa y displasia. Inesperadamente el 60 % fueron de sexo femenino y 40 % masculino. 13 % progresaron a carcinoma escamoso de cabeza y cuello entre un mes y 5 años después del diagnóstico. 13 % expresaron p16/Ki-67. Todos los pacientes positivos para Ki-67 evolucionaron a carcinoma. **CONCLUSIÓN:** La serie es muy pequeña y no permitió encontrar asociación entre p16/Ki-67 con las variables. Los datos sugieren que Ki 67 podría ser utilizado como un biomarcador para el riesgo de desarrollo de carcinoma infiltrante. La utilidad del p16 como biomarcador de infección por VPH debe ser confirmado con métodos moleculares.

PALABRAS CLAVE: p16INK4a, VPH, Ki 67, carcinoma epidermoide, cabeza, cuello, lesiones intramucosas, papilomatosis.

SUMMARY

OBJECTIVE: The p16INK4a has been identified as a biomarker for lesions caused by the HPV, and its presence with Ki-67 immunostains has been proposed as a diagnostic tool for the neoplastic pre invasive lesions. For all is well known the association between the HPV and certain kinds of the head and neck squamous cell carcinoma. The purpose of this study was to determine the use of P16/Ki-67 immunostains in the diagnosis of the neoplastic intramucosal pre invasive lesions of head and neck. **METHOD:** A series 20 biopsies of intramucosal lesions from oral cavity and larynges. We used tissue microarray technique and performed immunostains for P16/Ki-67. **RESULTS:** Histological diagnosis was papillomatosis, squamous hyperplasia and dysplasia. Unexpected 60 % were female and 40 % were man. 13 % evolved to a squamous cell carcinoma between 1 month and 5 years. 13 % express P16/Ki-67 immunostains. All patients positive Ki-67 evolves to head and neck squamous cell carcinoma. **CONCLUSION:** The series is too short; we were not able to find association between the p16/Ki-67 and variables. Data suggests that Ki-67 as biomarker predicting a higher risk of becoming and invasive carcinoma. In addition, the utility of p16 as biomarker of the HPV lesions has to be confirming with the molecular diagnosis.

KEY WORDS: p16INK4a, HPV, Ki 67, head, neck, squamous carcinoma, intra mucosal lesion, papillomatosis.

Recibido: 22/09/2016 Revisado:15/10/2016

Acceptado para publicación: 12/11/2016

Correspondencia: Dra. Edy V Mora. Centro Policlínico
Valencia. Av. Carabobo. Torre B. PB. Consultorio 113.
veroinmuno@mail.com.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (CECC) constituye el sexto tumor maligno más común, con una incidencia anual estimada de 633 000 y 355 000 muertes en todo el mundo ⁽¹⁻³⁾.

Las lesiones precursoras son conocidas como alteraciones del epitelio que tienen mayor probabilidad de progresión hacia el CECC. Los términos displasia, neoplasia intraepitelial e hiperplasia epitelial atípica se utilizan casi de manera equivalente. Estas lesiones de potencial maligno implican cambios citológicos y arquitecturales caracterizados por atipias y trastornos de maduración del epitelio de revestimiento de tipo mucoso de la cabeza y el cuello ⁽⁴⁻⁶⁾.

En la actualidad entre los factores de riesgo conocidos se reconoce la participación de la infección por el virus del papiloma humano (VPH). Los serotipos de alto riesgo (16, 18, 31 y 33), se describen en la literatura mundial en el carcinoma de cuello uterino, otras neoplasias ano-genitales, y en un subgrupo de CECC ⁽³⁾.

En las etapas iniciales de la enfermedad, el paciente puede no mostrar ningún síntoma clínico; y como un número tan significativo de los pacientes presentan metástasis en el momento del diagnóstico (nodal regional participación en 43 % y la metástasis distante en 10 %), lo que lleva a 5 años las tasas de supervivencia de menos de 60 % ⁽⁷⁾.

Tienden a ser altamente curables si se detecta tempranamente. El VPH posee E6 y E7 las cuales codifican las principales oncoproteínas del virus, que promueven la célula a la progresión del ciclo y la replicación del ADN viral. La mayoría de las personas con infección por el VPH no desarrollan cáncer. La expresión de E6 y E7 es necesaria pero no suficiente para transformación maligna ⁽⁷⁾.

Sin embargo, el aumento de la capacidad

proliferativa y la evasión de la apoptosis inducida por la E6 y E7 pueden conducir a la acumulación de daño del ADN y mutaciones que en última instancia, pueden dar lugar a la transformación maligna y la carcinogénesis. La proteína E7 también conduce a un aumento de la inducción de p16^{INK4a} ⁽¹⁰⁻¹²⁾.

La patogénesis del carcinoma de cabeza y cuello no solo está asociada al VPH sino se enfoca la adquisición de seis habilidades fundamentales por parte de las células neoplásicas: autosuficiencia de las señales de crecimiento, insensibilidad a las señales inhibitorias del crecimiento, evasión de la muerte celular programada (apoptosis), potencial replicativo ilimitado, mantenimiento de la angiogénesis, y capacidad de invadir los tejidos y producir metástasis. Estos comportamientos no son independientes uno del otro y son resultado de un complejo proceso de alteraciones genéticas en múltiples etapas desde las lesiones pre-malignas hasta el carcinoma ⁽¹¹⁾.

El p16 (INK4a) es un gen supresor que modula la proliferación celular. Se localiza en la región 21 del brazo corto del cromosoma 9 y es un potente inhibidor del complejo ciclina D1/cdk4. Este efecto oncogénico de p16 (INK4a) depende de la inhibición de CDK4 / CDK6 en el cáncer células donde se inactiva Rb, cuya inactivación por la proteína E7 sensibiliza a las células a la apoptosis dependiente de p53, pero la proteína E6 inhibe las funciones proapoptóticas de p53. E6 se une directamente a un asociado-E6 proteína (E6-AP), una ubiquitina-ligasa específica para la degradación de p53 ⁽¹⁻⁵⁾.

E6 y E7 también pueden inducir daño al ADN y aumentar la frecuencia de integración de ADN extraño en el genoma del huésped. La proteína E7 se une a Rb, dando lugar a la sobreexpresión de la p16 (INK4a) gen supresor de tumor en células tumorales infectadas por el VPH. Dicha sobreexpresión por sí sola no es suficiente para identificar con precisión la infección por VPH en los carcinomas de células escamosas en cabeza

y cuello ⁽¹⁸⁾.

Por lo tanto, los marcadores de proliferación celular, como el Ki 67 pueden ser útiles en la valoración del tipo y grado de las lesiones pre-malignas orales. Así, los cambios en la capacidad proliferativa de las lesiones pre-malignas orales pueden revelar los cambios pre neoplásicos e indicar su potencial de transformación maligna.

MÉTODO

Se identificaron un total de 20 casos de lesiones intra-epiteliales localizadas en la mucosa de cabeza y cuello con los diagnósticos de papilomatosis, displasia o neoplasia intraepitelial, atendidos en el servicio de cabeza y cuello en el Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño”, entre enero de 2005 hasta diciembre de 2015. Se utilizaron como criterios de inclusión la disponibilidad de los bloques de parafina y la disponibilidad de la información clínica relacionada con la evolución de los pacientes.

CONSTRUCCIÓN DE MATRIZ DE TEJIDO (MICROARRAY)

De los bloques de parafina seleccionados, se obtuvieron secciones histológicas de 4 µm de espesor que posteriormente se tiñeron con hematoxilina-eosina. Se revisaron las preparaciones histológicas y se seleccionaron cuidadosamente las zonas con tumor, marcando esas mismas áreas en el bloque de parafina.

Se prepararon los bloques receptores de un tamaño aproximado de 5 cm x 4 cm. Cada uno de estos bloques donantes se dividió a la mitad para poseer un duplicado de cada caso. En cada fragmento se seleccionaron dos zonas diferentes en el bloque de tejido donante. Se estableció el orden de estos bloques en una plantilla que sirvió después para su lectura en el microscopio.

En la realización del troquelado de los bloques se utilizó una aguja hueca con la cual

se extrajo un cilindro de parafina del bloque receptor dejando el espacio donde se introducen los cilindros obtenidos de los bloques donantes. Con otra aguja de menor calibre se obtuvo el cilindro con el material de la zona marcada del bloque donante que se introdujo en el bloque receptor. Los cilindros fueron introducidos de modo que quedaran al mismo nivel que el bloque de parafina para facilitar el corte de todos ellos. Al culminar el proceso de troquelado de todos los bloques, se le colocó una capa de parafina al nuevo bloque y se esperó 60 min para que la parafina se solidificara y la superficie se alisara.

INMUNOHISTOQUÍMICA

Se realizaron cortes histológicos de 2 µm en un micrótomo y cada uno fue colocado en láminas portaobjetos tratadas previamente con poly-L-lisina y secadas durante 45 min a 70°C en estufa, para evitar el desprendimiento de los cortes.

Se realizaron estudios inmunohistoquímicos, mediante la técnica de avidina-biotina peroxidasa (ABC), después de desparafinación y tratamiento de los tejidos con soluciones recuperadoras de epitopes utilizando vaporizador, los cortes histológicos fueron incubados con el siguiente anticuerpo monoclonal: p16INK4a y el índice de proliferación celular Ki67. Se utilizaron controles positivos adecuados para establecer la veracidad de las reacciones.

ANÁLISIS DEL RESULTADO DE INMUNOHISTOQUÍMICA

La cuantificación de la proporción de p16 se realizó mediante la observación de las láminas con criterios de todo o nada, es decir positivo o negativo, cuando se identificó la coloración marrón dorada en el núcleo y el citoplasma de las células. La cuantificación del Ki 67 se realizó mediante la observación de las láminas y conteo porcentual de las células, considerándose positivas aquellas con un color marrón dorado

nuclear a la técnica. Se expresó en porcentaje.

Los datos obtenidos se sistematizaron en Microsoft Excel® y fueron analizados a partir del procesador estadístico *Statgraphics Plus 5.1*. Se relacionó la expresión de p16 y las demás variables en estudio mediante estadística descriptiva bivariada a partir del coeficiente de correlación de *Pearson* o *Spearman*. Adoptando como nivel de significancia estadística valores de P inferiores a 0,05.

RESULTADOS

De los 20 pacientes identificados en los cuales se dispuso de los bloques de parafina, 62 % fueron del sexo femenino y el 38 % del sexo masculino, con un rango de edad que osciló entre los 17 a los 73 años, un promedio de 54,2 con una desviación standard de 16,1 (Cuadro 1). Clínicamente

todos los pacientes fueron diagnosticados en el mismo año de inicio de la clínica y el sitio más común fue la lengua (Figura 1). El diagnóstico histológico más frecuente fue de papilomatosis, seguido por hiperplasia escamosa.

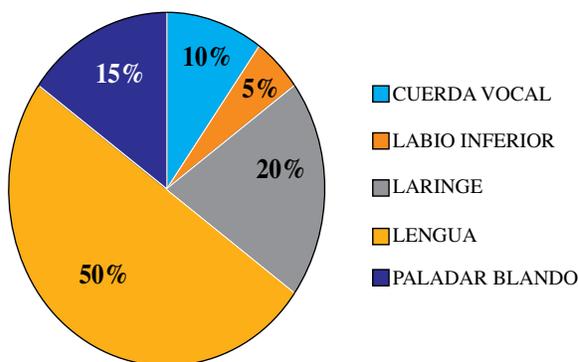


Figura 1. Localización de las lesiones intraepiteliales de cabeza y cuello. IOMPC 2005-2015.

Cuadro 1

#	Sexo	Edad	Ubicación	Histología
1	Masculino	75	Lengua	Papilomatosis
2	Masculino	50	Paladar blando	Hiperplasia
3	Masculino	47	Lengua	Hiperplasia
4	Femenino	69	Lengua	Papilomatosis
5	Femenino	69	Lengua	Papilomatosis
6	Femenino	46	Lengua	Hiperplasia
7	Femenino	63	Lengua	Hiperplasia
8	Femenino	35	Laringe	Nódulo laríngeo
9	Masculino	46	Paladar blando	Papilomatosis
10	Femenino	63	Paladar blando	Papilomatosis
11	Femenino	38	Cuerda vocal	Hiperplasia
12	Masculino	32	Labio inferior	Hiperplasia
13	Femenino	56	Lengua	Papilomatosis
14	Masculino	72	Laringe	Displasia
15	Femenino	56	Lengua	Hiperplasia
16	Femenino	25	Laringe	Papilomatosis
17	Femenino	50	Lengua	Papilomatosis
18	Masculino	60	Laringe	Papilomatosis
19	Femenino	73	Cuerda vocal	Displasia
20	Masculino	59	Lengua	Papilomatosis

Dentro de los factores de riesgo encontrados, el hábito tabáquico acentuado entre 4 cigarrillos y 2 cajas diarias estuvo presente en 60 % de los pacientes, 7 del sexo femenino y 5 del sexo masculino.

El cuadro clínico estuvo caracterizado por lesión dolorosa, con aumento de volumen de la misma y sintomatología de disfagia y disfonía. El diagnóstico se realizó principalmente por examen físico, exploración de cavidad orofaríngea, realización de laringoscopia indirecta en la consulta y corroborado por toma de biopsia de las lesiones sospechosas; la mayoría biopsias

excisionales y por nasofibrolaringoscopia.

Durante su evolución clínica, el 13 %⁽⁴⁾ de los pacientes de los 20 pacientes estudiados, progresaron a carcinoma epidermoide infiltrante y un paciente presentó un adenocarcinoma adenoideo quístico, este tenía el diagnóstico de una lesión papilar benigna de paladar blando. De los 4 pacientes con carcinoma epidermoide, 3 eran del sexo femenino y uno masculino, con edades que oscilaban entre 50 y 75 años. El diagnóstico de carcinoma epidermoide fue realizado entre 1 mes posterior al diagnóstico de papilomatosis hasta 5 años.

Cuadro 2. Evolución clínica

#	Sexo	Edad	Ubicación	Histología	Evolución
1	Masculino	75	Lengua	Papilomatosis	Ca epidermoide
2	Masculino	46	Paladar blando	Papilomatosis	Ca adenoideo
3	Femenino	50	Lengua	Papilomatosis	Ca epidermoide
4	Femenino	56	Lengua	Papilomatosis	Ca epidermoide
5	Femenino	73	Cuerda vocal	Displasia	Ca epidermoide

La única paciente con el diagnóstico de displasia leve de cuerda vocal, era de 73 años, presentó un carcinoma epidermoide de laringe estadio I, 4 años más tarde.

Al realizar la técnica de inmunohistoquímica, se desprendieron un total de 5 cortes de las láminas, con los siguientes resultados. Un total de 13 casos fueron negativos para el p16 y 2 casos expresaron p16 en células basales, focal con una intensidad moderada, todos con el diagnóstico histológico de papilomatosis. Asimismo, de los 15 casos a quienes se les realizó el Ki 67, 2 expresaron el anticuerpo en las capas basales,

con una intensidad moderada, en un 15 % de las células evaluadas. De estos pacientes uno tenía el diagnóstico de papilomatosis y otro el diagnóstico de una displasia leve.

Los dos pacientes con el diagnóstico histológico de papilomatosis eran del sexo femenino y no hay evidencia de desarrollo de carcinoma epidermoide, en nuestra institución. Sin embargo, de los 2 pacientes con expresión de Ki 67, ambos desarrollaron carcinoma epidermoide, uno de ellos con un diagnóstico de displasia leve de cuerda vocal.

DISCUSIÓN

El CECC es aquel tumor epitelial maligno, que afecta el epitelio mucoso desde la cavidad oral, desde la superficie mucosa de los labios, faringe, orofaringe, nasofaringe, hipofaringe y laringe. A pesar de localizaciones anatómicas diferentes, comparten una serie de factores de riesgo comunes. Tradicionalmente se ha asociado al hábito tabáquico y consumo de alcohol. Sin embargo, en los últimos años, se ha detectado la presencia de pacientes con evidencia de infección por VPH, capaces de desarrollar un carcinoma epidermoide. Desde el punto de vista epidemiológico, se trata de pacientes más jóvenes que en el CECC relacionado con el hábito tabáquico. Prácticamente se trata de dos enfermedades, aquellos con tumores no relacionados al VPH y los relacionados al VPH, estos últimos con un riesgo menor de mortalidad ⁽³⁻⁶⁾.

Las lesiones pre-invasoras o pre-malignas del CECC, son una serie de cambios patológicos intraepiteliales que cursan con trastornos de la maduración del epitelio, en ocasiones, muy parecidos a cambios reactivos como hiperplasia de células basales o cambios histológicos asociados a la infección por el VPH. Estas lesiones son conocidas como displasia o neoplasias intraepitelial laríngea (NIL), haciendo una analogía a lo que ocurre en el cuello uterino.

En nuestra investigación, identificamos un total de 20 pacientes, la mayoría de ellos con cambios histológicos de VPH (papilomatosis) y un paciente con una displasia de cuerda vocal. A diferencia de lo descrito en la literatura mundial, nuestros pacientes demostraron un predominio importante en el sexo femenino y con una edad significativamente mayor a lo que se describe en lesiones por VPH ⁽¹⁹⁻²¹⁾.

El p16 es una oncoproteína supresora de CDK4,6 que en numerosos estudios es interpretado como un equivalente a la

infección por el VPH. Sin embargo, en nuestra investigación, solo se demostró p16 en 2 pacientes, uno con una papilomatosis y otro con una displasia leve de cuerda vocal.

De manera semejante, solo 2 casos se identificaron expresión del índice de proliferación celular Ki 67. Ambos fueron de sexo femenino, uno desarrollo un carcinoma epidermoide de lengua y otra desarrollo un carcinoma epidermoide de laringe 5 años después.

Llama la atención el bajo índice de expresión de p16. Entre los factores que podemos postular están defectos pre analíticos como fallas en la fijación o sobreexposición al fijador, sabemos que en la mayoría de nuestras instituciones públicas o privadas no se emplea formol tamponado, otros problemas fallas en el almacenamiento de los bloques, con inadecuada preservación del material antigénico, defectos en la titulación del anticuerpo empleado, especialmente si se trata de casos con baja expresión de antígenos. Sin embargo, es importante el empleo de una prueba *gold standar*, como métodos moleculares para el diagnóstico de la infección por el VPH y además identificar si se trata de una serotipo de alto riesgo, riesgo intermedio o alto riesgo ^(23,34).

La expresión de Ki 67 en un caso de displasia leve en la capa basal de la mucosa, permite confirmar el diagnóstico histológico.

Adicionalmente, es importante recalcar que el 20 % de los pacientes con lesiones intraepiteliales o pre-invasoras desarrollaron carcinoma epidermoide infiltrante. Podemos concluir:

Las lesiones intraepiteliales más frecuentes en la mucosa de la cabeza y el cuello son las papilomatosis.

En nuestras medias estas lesiones intraepiteliales son más frecuentes en mujeres que en hombres.

El 20 % de estos pacientes desarrollaron un CECC, con predominio del sexo femenino.

El 75 % de los pacientes que desarrollaron un CECC, referían hábito tabáquico intenso.

El 13 % de los pacientes expresaron p16. El 13 % de los pacientes expresaron Ki67.

Basado en estos resultados, a pesar de lo pequeña de la muestra, permite inferir que probablemente el VPH no sea un agente causal de CECC como en Europa o en EE.UU.

Recomendamos en este caso hacer diagnóstico de infección por VPH, mediante técnica de PCR, *Western blot* o captura híbrida, para poder establecer el valor diagnóstico del p16 en las lesiones intraepiteliales mucosas de cabeza y cuello.

REFERENCIAS

1. Chai R, Lambie D, Mukesh V, Chamindie PA. Current trends in the etiology and diagnosis of HPV-related head and neck cancers. *Cancer Medicine*. 2015;4(4):596-607.
2. Sudbø I, Kildal W, Johannessen AC, Koppang HS, Sudbø A, Danielsen HE, et al. Gross genomic aberrations in precancers: Clinical implications of a long-term follow-up study in oral erythroplakias. *J Clin Oncol*. 2002;20:456-462.
3. Gültekin S, Sengüven B, Klusmann JP, Dienes HP. p16ink 4A and Ki-67 expression in human papilloma virus related head and neck mucosal lesions. Disponible en: URL: <http://www.researchgate.net/publication/272889056>.
4. Zárate CE. The updated WHO Head and Neck Tumors Classification (2005). Epithelial precursor lesions and tumors of the larynx, hypopharynx and trachea. *Rev Esp Patol*. 2007;40(1):3-10.
5. Gutiérrez C, Hernández L, Sánchez VJ. Lesiones pre-neoplásicas de la cavidad oral: Revisión bibliográfica últimos 12 meses. Disponible en: URL: <http://biopat.cs.urjc.es/conganat>.
6. Sereno M, Espinosa E, Castelo B, González M. Biología Molecular de los cánceres de cabeza y cuello. Servicio de Oncología Médica. Hospital La Paz. Madrid. España. *Rev Oncol*. 2003;5(9):500-510.
7. Jiménez YR, Michel R, Granado C. Prognostic factors in epidermoid carcinoma of head and neck. *Act Médica del Centro*. 2013;7(4):2013.
8. López-Durán M, Campo-Trapero J, Cano-Sánchez J, Díez-Pérez R, Bascones-Martínez A. Aplicación de las técnicas de biología molecular en oncología oral. *Av. Odontoestomatol*. 2010;26(4):189-196.
9. Sidransky D. Cancer of the head and Neck. En: Devita V, Hellman S, Rosenberg S, editores. *Principles and Practice of Oncology*. 6ª edición. Filadelfia: Lippincott Raven; 2001.
10. Lippman SM, Spitz MR, Huber MH, Hong WK. Strategies for chemoprevention study of premalignancy and second primary tumors in the head and neck. *Curr Opin Oncol*. 1995;7:234-241.
11. Lotan R, Xu XC, Lippman SM, Ro JY, Lee JS, Lee JJ, et al. Suppression of retinoic acid receptor beta in premalignant oral lesions and its up-regulation by isotretinoin. *N Engl J Med*. 1995;332:1405-1410.
12. Boyle JO, Hakim J, Koch W, van der Riet P, Hruban RH, Roa RA, et al. The incidence of p53 mutations increases with progression of head and neck cancer. *Cancer Res*. 1993;53:4477-4480.
13. Cairns P, Polascik TJ, Eby Y, Tokino K, Califano J, Merlo A, et al. Frequency of homozygous deletion at p16/CDKN2 in primary human tumors. *Nat Genet*. 1995;11:210-212.
14. Reed AL, Califano J, Cairns P, Westra WH, Jones RM, Koch W, et al. High frequency of p16/CDKN2/MTS-1/INK4A inactivation in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res*. 1996;56:3630-3633.
15. Jares P, Fernández PL, Campo E, Nadal A, Bosch F, Aiza G, et al. PRAD-1/cyclin D1 gene amplification correlates with messenger RNA overexpression and tumor progression in human laryngeal carcinomas. *Cancer Res*. 1994;54:4813-4817.
16. Rosin MP, Cheng X, Poh C, Lam WL, Huang Y, Lovas J, et al. Use of allelic loss to predict malignant risk for low-grade oral epithelial dysplasia. *Clin Cancer Res*. 2000;6:357-362.
17. Khattab J, Urba S. Head and Neck Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1999;13(4):753-768.
18. Taylor D, Koch WM, Zahurak M, Shah K, Sidransky D, Westra WH. Immunohistochemically detection of p53 protein accumulation in head and neck cancer: Correlation with p53 gene alterations. *Hum Pathol*. 1999;30:1221-1225.
19. Bryne M, Boysen M, Alfes CG, Abeler VM, Sudbo J, Nesland JM, et al. The invasive front of carcinomas. The important area of tumor prognosis? *Anti Cancer Res*. 1998;18:4747-4764.
20. Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, Hunter RVP, Kennedy BJ, Murphy GP, et al, editores. *American Joint Committee on cancer (AJCC)*. *AJCC Cancer*

- staging manual. 5ª edición. Filadelfia: JB. Lippincott; 1997.p.24-30.
21. Sciuba JJ. Oral cancer and its detection. History-taking and the diagnostic phase of management. *J Am Dent Assoc.* 2001;32 (Suppl):S12- 18.
 22. La Vecchia C, Tavani A, Franceschi S, Levi F, Corrao G, Negri E. Epidemiology and prevention of oral cancer. *Oral Oncol.* 1997;33:302-212.
 23. Bungard T, Bentzen SM, Wildt J. The prognostic effect of tobacco and alcohol consumption in intra-oral squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer Oral Oncol.* 1994;30B(5)323-328.
 24. Zhang SY, Kleinszanto AJP, Sauter ER, Shafarenko M, Mitsunaga S, Nobori T, et al. Higher frequency of alterations in the p16/CDKN2 gene in squamous cell carcinoma cell lines than in primary tumors of the head and neck. *Cancer Res.* 1994;54:5050-5053.
 25. Cairns P, Polascik TJ, Eby Y, Tokino K, Califano J, Merlo A, et al. Frequency of homozygous deletion at p16/CDKN2 in primary human tumors. *Nat Genet.* 1995;11:210-212.
 26. Reed A, Califano J, Cairns P, Westra WH, Jones RM, Koch W, et al. High frequency of p16CDKN2/MTS-1/INK4A inactivation in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res.* 1996;56:3630-3633.
 27. Papadimitrakopoulou V, Izzo J, Lippman SM, Lee JS, Fan YH, Clayman G, et al. Frequent inactivation of p16INK4a in oral premalignant lesions. *Oncogene.* 1997;14:1799-1803.
 28. Mao L, Merlo A, Bedi G, Shapiro GI, Edwards CD, Rollins BJ, et al. A novel p16INK4A transcript. *Cancer Res.* 1995;55:2995-2997.
 29. Liggett WH Jr, Sewell DA, Rocco J, Ahrendt SA, Koch W, Sidransky D, et al. p16 and p16 are potent growth suppressors of head and neck squamous carcinoma cells in vitro. *Cancer Res* 1996;56:4119-4123.
 30. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wu L, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:709-720.
 31. Haraf DJ, Nodzenski E, Brachman D, Mick R, Montag A, Graves D, et al. Human papilloma virus and p53 in head and neck cancer: Clinical correlates and survival. *Clin Cancer Res.* 1996;2:755-762.
 32. Genden E. 5 Things to know about HPV-related throat cancer. Disponible en: URL: <http://www.everydayhealth.com/columns/health-answers/5-things-to-know-about-hpv-related-throat-cancer/>

CARACTERIZACIÓN DEL CARCINOMA DUCTAL CONSULTA DE ONCOLOGÍA. IVSS HOSPITAL UYAPAR PERÍODO 2007-2013

MARÍA PUERTA L, CARLOS TOVAR, SAMUEL YARY M, MELANIA MARÍN

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar la caracterización de casos de cáncer de mama tipo carcinoma ductal en el Instituto Venezolano de Seguro Social Hospital UYAPAR durante el período 2007-2013. **MÉTODO:** Se utilizó un estudio de tipo descriptivo y retrospectivo. La muestra está representada por 150 historias clínicas archivadas en el Departamento de Registro y Estadística del Instituto de Seguro Social Hospital UYAPAR con diagnóstico de carcinoma ductal entre los años 2007-2013. **RESULTADOS:** La mayoría de los casos se presentaron en el año 2010 con un 26,6 % (n=35), la mayoría de las pacientes con este diagnóstico tenían una edad comprendida entre 50-54 28 % (n=42), género femenino predominante 100 % (n=150), el factor de riesgo mayormente presentado fue: edad mayor de 45 años 72 % (n=108). De los signos y síntomas presentados por la pacientes estudiadas el más frecuente fue el dolor con un 46,6 % (n=70). En cuanto al tratamiento, el más utilizado fue la quimioterapia con 72,6 % (n=109). El método diagnóstico definitivo para el cáncer de mama tipo carcinoma ductal fue la biopsia con 100 % (n=150), de los casos las pacientes que mayormente tuvieron recidivas recibieron tratamiento con quimioterapia con 26,6 % (n=29) y cirugía con 24,5 % (n=15). **CONCLUSIONES:** Se diagnosticaron 150 casos de cáncer de mama tipo carcinoma ductal, cuyas características son importantes saber ya que es una enfermedad prevenible.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, mama, carcinoma ductal, diagnóstico.

SUMMARY

OBJECTIVE: To determine the characterization of cases of type breast cancer ductal carcinoma in the Venezuelan Social Security Institute UYAPAR Hospital during the period 2007 to 2013. **METHOD:** A retrospective descriptive study type was used for us. The sample is represented by 150 medical records filed in the Department of Registration and Statistics Institute of Social Security Hospital UYAPAR diagnosed with ductal carcinoma between the years 2007-2013. **RESULTS:** Most of the cancer cases occurred in the year 2010 with 26.6 % (n = 35), the majority of patients with this diagnosis were aged between 50-54 28 % (n = 42), the gender predominantly was the female 100 % (n = 150), the risk factor was mostly presented: older than 45 years 72 % (n = 108). Signs and symptoms presented by the patients studied was the most frequent pain with 46.6 % (n = 70). As for treatment, the most widely used chemotherapy was 72.6 % (n = 109), the definitive diagnostic method for breast cancer ductal carcinoma biopsy rate was 100 % (n = 150) of cases mostly patients had recurrences treated with chemotherapy with 26.6 % (n = 29) and surgery 24.5 % (n = 15). **CONCLUSIONS:** The 150 cases of breast cancer type were diagnosed how ductal carcinoma whose characteristics are important to know because it is a preventable disease.

KEY WORDS: Breast, cancer, ductal carcinoma, diagnostic.

Recibido: 15/07/2016 Revisado: 18/10/2016

Aceptado para publicación: 27/12/2016

Correspondencia: Dr. Samuel Yary M. Hospital Uyapar, IVSS, Estado Bolívar, Venezuela. E-mail:samuelyary@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama ocupa en la actualidad el primer lugar en incidencia de las neoplasias malignas en las mujeres, representa 11,34 % de todos los casos de cáncer, hay un incremento global de aproximadamente 1,5 % anual, sin embargo, en los países de economía emergente este incremento es alrededor de 5 %. El grupo de edad más afectado se encuentra entre los 40 y los 59 años de edad. La mortalidad por cáncer mamario se ha incrementado en 10,9 % relativo en los últimos años (de 13,06 en 2000 a 14,49 en el año 2005) ⁽¹⁻³⁾.

A partir del 2006 este padecimiento ocupa el primer lugar de mortalidad por neoplasia en las mujeres mayores de 25 años, desplazando al cáncer cérvico-uterino, causando cerca de 500 mil muertes cada año de las cuales el 70 % ocurre en países en desarrollo, aunque el riesgo de morir es mayor entre las mujeres que habitan países pobres, debido a un menor acceso a los servicios de salud para la detección temprana, tratamiento y control. En el año 2010 la tasa estandarizada de mortalidad fue de 18,7 por 100 mil mujeres de 25 y más años, lo que representa un incremento del 49,5 % en los últimos 20 años ⁽¹⁻⁴⁾.

En las Américas para el año 2008 se diagnosticaron más de 320 000 casos de cáncer de mama con 82 000 casos de muerte debido a la enfermedad. En los países Latinoamericanos y el Caribe las estadísticas son más alarmantes, porque en ellos se presenta la mayor proporción de mujeres fallecidas menores de 65 años por cáncer de mama (58 %) y son la región en las Américas con mayor número de casos nuevos y muertes presentando la mayor tasa de riesgo de fallecer por cáncer de mama ⁽⁵⁾.

En Latinoamérica se estima que la incidencia de la enfermedad se presenta en las mujeres una década antes que en países como EE.UU y

Europa. Para incrementar el problema de salud en los países Latinoamericanos solo entre un 5 % y 10 % son diagnosticados en etapas tempranas. Debido a las campañas de concientización en contra de la enfermedad en la población femenina de países europeos y EE.UU, han logrado aumentar hasta un 50 % el diagnóstico de cáncer de mama en estadios tempranos logrando excelentes resultados y pronóstico para el paciente que sufre la enfermedad ⁽⁶⁻⁸⁾.

En Venezuela, la incidencia estimada de cáncer en glándula mamaria en mujeres para el año 2009 fue de 3 943 casos nuevos representando el 21 % de la incidencia anual para registro de cáncer y con un número de 1 643 defunciones representando el 16,51 % de la mortalidad por cáncer. Las cifras anuales de mortalidad muestran un incremento de muertes por cáncer de mama del 19,08 % para todas las edades y del 21,92 % en menores de 40 años entre el período 2005 y 2010 ^(7,9).

En nuestro país para el año 2008 se presenta una incidencia en promedio nacional de 24,8 por cada 100 000 mujeres, ya para el año 2009 aumento la tasa de incidencia a 29,48 por cada 100 000 mujeres, siendo los estados más afectados: Distrito Capital, Vargas, Miranda, Aragua, Nueva Esparta y Carabobo. El último anuario de mortalidad reportado por el Ministerio Para el Poder Popular de la Salud (MPPS) 2010, reporta 1 697 muertes por tumores malignos de la mama superando la cifra de mortalidad por tumor maligno de cuello uterino con 1 238 muertes ⁽¹⁰⁻¹⁴⁾.

El principal motivo de consulta en relación a las mamas de una mujer es la detección de una masa o tumoración. Aproximadamente el 90 % de todas las masas mamarias son causadas por lesiones benignas ⁽¹⁵⁻²⁶⁾. El cáncer de mama precoz generalmente no causa síntomas; razón por la cual los exámenes regulares de las mamas son importantes ⁽²⁷⁾.

El diagnóstico de cáncer de mama solo puede

adoptar el carácter de definitivo por medio de una biopsia mamario ⁽²⁸⁻³⁸⁾.

El cáncer de mama representa un problema de salud pública a nivel mundial y por lo tanto Venezuela no escapa a esa realidad. En nuestro país representa la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer venezolana. Su prevención primaria es por ahora un interrogante, aunque sí se pueden hacer esfuerzos para realizar, al menos, una prevención secundaria o diagnóstico precoz. Por ende con la implantación de los programas de detección precoz se cumplen parte de los objetivos planteados.

Sin embargo, la inexistencia de programas organizados y coherentes de pesquisa del cáncer mamario es una falla muy grave de nuestro sistema sanitario. Por ello es necesario desarrollar y difundir con amplitud entre las mujeres venezolanas los beneficios que pueden recibir de los programas de pesquisa y prevención del cáncer; la alta curabilidad de las lesiones tempranas, con tratamientos más conservadores y menos costosos.

En el interior del país muchos hospitales públicos carecen de métodos diagnósticos o poseen equipos antiguos que reciben poco uso y casi ningún mantenimiento y control de calidad. En el Estado Bolívar, como ejemplo, los hospitales públicos no hacen mamografías y estas solo se logran en centros privados.

En vista de todo lo que se ha plateado, considerando la alta incidencia de esta problemática, la falta de información pertinente a nivel estadístico y así como también las repercusiones desde el punto de vista biopsicosocial que pueden aparecer en las pacientes, se decide realizar esta investigación para conocer todas aquellas características de casos por cáncer de mama tipo carcinoma ductal, IVSS Hospital UYAPAR. Puerto Ordaz, Estado Bolívar (2007- 2013).

MÉTODO

Estudio de tipo descriptivo y retrospectivo. Estuvo integrado por 638 historias clínicas archivadas en el Departamento de Registro y Estadística del Instituto de Seguro Social UYAPAR con diagnóstico de cáncer de mama entre los años 2007-2013. Representada por 150 historias clínicas archivadas en el Departamento de Registro y Estadística del Instituto de Seguro Social Hospital UYAPAR con diagnóstico de carcinoma ductal entre los años 2007-2013.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes adultos, de ambos géneros, hospitalizados en el Instituto de Seguro Social UYAPAR con diagnóstico de cáncer de mama tipo carcinoma ductal durante el período 2007-2013.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes hospitalizados y diagnosticados con otro tipo de cáncer de mama.
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes con enfermedades crónicas que puedan afectar la historia natural del carcinoma ductal.

PROCEDIMIENTOS

Se acudirá, al Departamento de Registro y Estadística del el IVSS Hospital UYAPAR. Asimismo, se le explicará al personal de salud encargado, el objetivo del estudio por medio de una carta de permiso, con la finalidad de obtener su consentimiento para la revisión de historias médicas.

Se procederá al llenado de una ficha de recolección de datos diseñada especialmente para recabar datos de importancia para la realización del trabajo.

Se acudirá al Departamento del IVSS UYAPAR donde se procederá a la revisión de las historias clínicas que llenen los criterios de

inclusión previamente establecidos, dichos casos conforman la muestra en esta investigación.

Se identificará a cada paciente en cuanto a número de historia, edad, sexo, diagnóstico de ingreso. Por último se analizará signos y síntomas, factores de riesgo, diagnóstico, tratamiento aplicado.

Los datos serán procesados con estadística descriptiva y se presentaron en cuadros de frecuencia simple de una y doble entrada (con números y porcentaje) y para el manejo estadístico de los resultados del estudio se utilizó el paquete estadístico SPSS para Windows, Versión 17.0®.

RESULTADOS

Durante el período en estudio (2007-2013), de 638 historias clínicas archivadas en el Departamento de Registro y Estadística del IVSS, Hospital Uyapar. Se diagnosticaron 150 casos de cáncer de mama tipo carcinoma ductal para un promedio de casos por año (rango de casos). El año donde se registraron más casos fue en el 2010 con 23,3 % (n=35) (Figura 1).

El grupo de edad más frecuente de los pacientes fue de 50 a 54 años, con 28 % (n=42) casos, seguido de 45-49 años con 19,3 % (n=29) (Cuadro 1).

El sexo más afectado fue el sexo femenino con un 100 % (n=150) de los casos estudiados. Los factores de riesgo mayormente presentados fueron: edad mayor de 45 años 72 % (n=108), ACO (anticonceptivos orales) 48 % (n=72), tabaquismo 27,3 % (n=41), menarquía precoz 20,6 % (n=31) (Cuadro 2).

De los signos y síntomas presentados por la pacientes estudiadas el más frecuente fue el dolor con un 46,6 % (n=70) seguido del nódulo mamario palpable con un 44,3 % (n=67) y deformidad en la mama con un 35,3 % (n=53) (Cuadro 3).

En relación al tratamiento, el más utilizado fue la quimioterapia con 72,6 % (n=109) de los

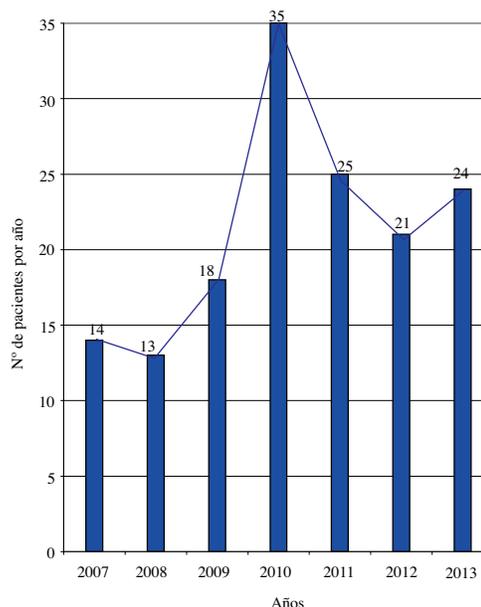


Figura 1. Distribución de los casos de cáncer de mama tipo carcinoma ductal por año.

Cuadro 1. Distribución de los pacientes con cáncer de mama tipo carcinoma ductal según grupo de edad.

Edad	Número	%
30-34	8	5,3
35-39	9	6
40-44	11	7,3
45-49	29	19,3
50-54	42	28
55-59	23	15,3
60-64	15	10
≥65	13	8,6
Total	150	100,00

casos seguido de la cirugía con un 40,6 % (n=61) de los casos.

Cuadro 2. Establecer los factores de riesgo para los pacientes diagnosticados con cáncer de mama tipo carcinoma ductal en la población a estudiar.

Factores de riesgo	Número	%
Sexo : F	150	100
Edad (>45 años)	108	72
ACO	72	48
Tabaquismo	41	27,3
Menarquía precoz (<12 años)	31	20,6
Menopausia tardía (> 55 años)	19	12,6
Antecedentes personales	19	12,6
Antecedentes familiares	18	12
Patología mamaria benigna	17	11,3
Alcohol	17	11,3
Paridad después de los 35 años	13	8,6
Nuliparidad	10	6,6

Nota: más de una paciente presentó más de un factor de riesgo.

El método diagnóstico definitivo para el cáncer de mama tipo carcinoma ductal fue la biopsia con 100 % (n=150) representado la totalidad de los casos estudiados (Cuadro 4).

Cuadro 3. Distribución de los signos y síntomas presentados por los pacientes diagnosticados con cáncer de mama tipo carcinoma ductal.

Hallazgos clínicos al ingreso	Número	%
Dolor	70	46,6
Nódulo mamario palpable	67	44,3
Deformidad en la mama	53	35,3
Alteraciones en areola-pezones	24	16
Alteraciones en piel de la mama	18	12
Síntomas asociados a metástasis	11	7,3

Nota: Más de una paciente presentó más de un signo o síntoma.

De los casos las pacientes que mayormente tuvieron recidivas recibieron tratamiento con quimioterapia con 26,7 % (n=29) y cirugía con 24,6 % (n=15) (Cuadro 5).

Cuadro 4. Correlacionar los métodos diagnósticos y la edad de los pacientes en la población a estudiar.

Edad	Método diagnóstico					
	Ecosonograma Mamario		Mamografía		Biopsia	
	Número	%	Número	%	Número	%
30- 34	8	5,3	5	3,3	8	5,3
35-39	9	6	6	4	9	6
40-44	11	7,3	9	6	11	7,3
45-49	25	16,6	28	18,6	29	19,3
50-54	39	26	40	26,6	42	28
55-59	16	10,6	18	12	23	15,3
60-64	10	6,6	13	8,6	15	10
>65	9	6	13	8,6	13	8,6
Total	126	84	132	87,7	150	100

Nota: Más de una paciente se realizó un método diagnóstico

Cuadro 5. Correlacionar el tratamiento utilizado con las recidivas en la población en estudio.

Recidiva	Quimioterapia		Cirugía		Radioterapia		Biopsia de ganglio centinela		Terapia hormonal	
	Número	%	Número	%	Número	%	Número	%	Número	%
No	80	73,3	46	75,4	38	86,4	10	83,4	4	80
Si	29	26,7	15	24,6	6	13,6	2	16,6	1	20
Total	109	100	61	100	44	100	12	100	5	100

Nota: Más de una paciente se realizó un tratamiento.

DISCUSIÓN

El presente trabajo tuvo como objetivo fundamental estudiar los casos de cáncer de mama tipo carcinoma ductal, realizando un estudio retrospectivo, para evaluar todos aquellos parámetros mencionados en los objetivos planteados. Se diagnosticaron 150 casos de cáncer de mama tipo carcinoma ductal entre los años 2007-2013, el 23,3 % de los pacientes (n=35) correspondieron al año 2010, reportándose el mayor número de casos de esta patología, concordando con los valores estadísticos plasmados en el anuario de mortalidad del MPPS 2010, se reporta un aumento de casos a un 29,48 % por cada 100 000 mujeres por tumores malignos de la mama.

Durante el período de estudio, que comprendió 7 años (2007-2013) se diagnosticaron 150 casos de cáncer de mama tipo carcinoma ductal y el sexo más frecuente femenino con edad promedio de 45 a 54 años ⁽³⁹⁻⁴²⁾.

El género más afectado durante este período de estudio, fue el femenino con un 100 % (n=150), en edades comprendidas entre 45-59 años (n=42) 28 % en concordancia con los datos obtenidos en un estudio realizado por Sánchez y col., donde se evidenció que el promedio de edad del grupo con cáncer de mama fue mayor

en edades comprendidas entre 45 y 59 años, con un 52,6 % de las pacientes afectadas ⁽⁴³⁾.

Dichos resultados concuerdan con otro estudio sobre el comportamiento del cáncer de mama, donde las edades que predominaron fueron las comprendidas entre los 45 y los 59 años ⁽⁴⁴⁾.

De las pacientes estudiadas el 48 % (n=72) ingerían ACO, Hay evidencias experimentales que el uso de ACO aumenta la actividad proliferativa del tejido mamario al comienzo del ciclo menstrual. Esta alteración en el patrón de proliferación puede estar relacionada con el aumento del riesgo del cáncer de mama que ha sido asociado a la ingestión de ACO, en este estudio el 67 % de la población estudiada ingerían ACO ⁽⁴⁵⁾.

Durante mucho tiempo, se ha sospechado algún tipo de vínculo entre el tabaquismo y el riesgo de cáncer de mama; sin embargo, los resultados de las investigaciones son diversos. En un estudio a gran escala, se descubrió que el tabaquismo aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de mama en las mujeres, especialmente en las mujeres que comenzaron a fumar antes de tener su primer hijo. El estudio fue publicado en línea el 28 de febrero de 2013 por el Boletín del Instituto Nacional del Cáncer, en este estudio, los investigadores analizaron la información obtenida de casi 74 000 mujeres, un amplio

estudio a largo plazo que analiza los factores del estilo de vida y la prevención del cáncer. Al comienzo del estudio se registraron los siguientes puntos. El 8 % de las mujeres fumaba, El 36 % de las mujeres había dejado de fumar, El 56 % de las mujeres nunca había fumado. Este estudio tuvo los siguientes resultados: la incidencia fue un 24 % más alto en las mujeres que fumaban en ese momento, en comparación con las mujeres que nunca fumaron y fue un 13 % más alto en mujeres ex-fumadoras, en comparación con las mujeres que nunca fumaron. Datos que concuerdan con nuestro estudio porque el 27,3 % de las mujeres tenían hábitos tabáquicos acentuados.

La incidencia de la menarquía precoz (< 12 años) fue de un 20,6 % (n=31) de la población expuesta. Un estudio sobre factores de riesgo, publicado por Marín y col., evidenció que, si la menarquía ocurre antes de los 11 años, el riesgo aumenta entre 10 % a 12 % para la ocurrencia del cáncer de mama. En dicho estudio se evidenció un 25 % de incidencia de menarquía precoz en la población estudiada ^(42,43).

Con relación a la menopausia, si ella ocurre tardíamente (después de los 55 años) se duplica ese riesgo. De las 150 mujeres estudiadas un 12,6 % (n=19) tuvieron una menopausia tardía. Sin embargo, difiere de un estudio realizado por Sánchez y col., porque solo un 4 % de la población estudiada tuvo una menopausia tardía y la mayoría de esas pacientes tuvo una menopausia entre los 45-54 años de edad. Estudios previos han demostrado que el riesgo para desarrollar cáncer de mama se incrementa realmente cuando la menopausia ocurre en pacientes ≥ 55 años, donde existe un mayor tiempo de exposición a los estrógenos ⁽³⁷⁾.

De las 150 mujeres entrevistadas, el 12,6 % (n=19) poseen historia personal de cáncer de mama. Las mujeres que ya tuvieron cáncer de mama, alguna vez en la vida, las probabilidades de desarrollar ese tipo de cáncer en la otra mama, o en otra área de la mama aumentan. En estudio

realizado por Portal y col., se observó que de las mujeres con cáncer de mama estudiadas, un 6 % de la población tuvo desarrollo de cáncer mama nuevamente, resultados que concuerdan con el nuestro porque la mayoría de las mujeres que participaron en este estudio no tenían antecedentes de patología maligna mamaria previa ⁽⁴⁴⁾.

Con relación a la historia familiar en la población estudiada se evidenció que el 12 % (n=18) tienen familiares que tuvieron esta patología. En un estudio realizado por Rodríguez y col., fue encontrado 19,6 % de prevalencia de historia familiar de cáncer de mama ⁽⁶⁾. Hallazgos semejantes fueron alcanzados en otro estudio de Márquez y col., donde el 11,26 % de las mujeres entrevistadas tenían algún familiar con cáncer de mama. En ambas investigaciones se observa un número pequeño de mujeres que tenían algún pariente, de primer grado, con cáncer de mama, lo mismo fue encontrado en la presente investigación ⁽³⁰⁾.

La incidencia de antecedente de patología mamaria benigna fue de un 11,3 % (n=17), datos que concuerdan con un estudio realizado por Portal y col., se evidenció que la mayoría (76 %) no poseía antecedente de enfermedad benigna de mama ⁽⁴⁴⁾.

Asimismo, la paridad después de los 35 años fue de un 8,6 % (n=13) concordando con datos de ese mismo estudio donde el 11 % de las mujeres participantes tuvo hijos después de los 35 años de edad. La primera gestación tardía se constituye en uno de los factores no modificables que aumenta el riesgo para desarrollar cáncer de mama ⁽⁴⁵⁾.

El total de las pacientes nulíparas fue el 6,6 % (n=10). En un estudio realizado por Peña y col., se concluyó que las mujeres nulíparas tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama que aquellas mujeres que han parido. Esto es debido a la falta de diferenciación de las células de la glándula mamaria las cuales son más susceptibles a la transformación neoplásica. Nuestros datos se

correlacionan con los resultados de este estudio donde el 9,9 % de la población estudiada resultó no haber tenido hijos⁽¹⁹⁾.

En relación con los hallazgos clínicos se describió en el presente trabajo el dolor, nódulo mamario palpable, deformidad en la mama, alteraciones en el complejo areola-pezones, alteraciones en piel de la mama como los más frecuentes, en comparación con lo descrito en un estudio realizado por Peralta⁽²⁶⁾ donde se evidenció que el nódulo mamario en un 77 % de los casos fue el signo más frecuente, sin embargo, en nuestro estudio un 46,6 % (n=70) presentó dolor, resultado que no concuerda con dicho estudio puesto que solo un bajo porcentaje (2,5 %) de las pacientes estudiadas presentó este síntoma. Los síntomas y signos comunes en orden de frecuencia fueron: dolor, nódulo mamario palpable, deformidad en la mama, alteraciones en areola-pezones, alteraciones en piel de la mama, síntomas asociados a metástasis⁽²⁶⁾.

Los tratamientos que recibieron las pacientes en este estudio fueron: quimioterapia, cirugía, radioterapia, terapia hormonal, sabiendo que la mayoría de las pacientes recibieron más de un tratamiento el más utilizado fue la quimioterapia en un 72,6 % (n=109) datos que se asemejan a resultados de un estudio realizado por Reyes y col., donde se evidencia que un 70 % de las pacientes recibieron terapia sistémica. También hubo un número significativo de pacientes que recibieron cirugía en un 41 % de la población estudiada. El tratamiento mayormente utilizado en la actualidad fue quimioterapia, seguido de la cirugía, radioterapia, y terapia hormonal⁽⁴⁵⁾.

Los métodos diagnósticos se correlacionan con la edad en nuestro estudio porque existen evidencias científicas que aportan que los diferentes métodos diagnósticos deben utilizarse o son mejores en ciertos tipos de edades, por ejemplo el ecosonograma mamario es más frecuente que sea utilizado en las mujeres jóvenes mientras que la mamografía es mayormente

utilizado en mujeres adultas, esta base está fundamentada en un estudio realizado evaluando los métodos diagnósticos para la detección del cáncer de mama por Rodríguez y col., donde la mayoría de las mujeres jóvenes se realizaron un ecosonograma mamario de entrada y las mujeres adultas se realizaron mamografías de inicio⁽⁶⁾.

La incidencia de las recidivas de cáncer de mama es muy variable según el estadio de la enfermedad y el tratamiento administrado. Entre el 10 % y el 35 % de las mujeres experimentan una recidiva aislada, Bergamo, y col., reportan solo un 2 % de 167 casos de cáncer de mama tipo carcinoma ductal⁽²⁹⁾.

Al revisar la literatura disponible se describen claras diferencias en el patrón de las recidivas locales dependiendo del tipo de cirugía realizada y de la adyuvancia suministrada, presentando tasas promedio de supervivencia similares a 5 años posterior al tratamiento de la recidiva, asociándose a peor pronóstico el grupo de pacientes que han tenido recidivas en comparación a las pacientes que nunca la han presentado

La mayoría de las revisiones indican que el 80 % al 90 % de las recidivas aparecen los primeros 5 años posteriores al tratamiento y tan sólo el 10 % restante lo hacen entre los 5 y 10 años siguientes y que en un porcentaje menor se informan recidivas posteriores inclusive a los 15 años. Nuestro estudio evidencia un porcentaje importante de recidivas en pacientes que recibieron quimioterapia 26,6 % (n=29) y cirugía 24,5 % (n=15) Las pacientes que mayormente cursaron con recidivas recibieron tratamiento a base de quimioterapia y cirugía.

Es necesaria la continuación de este trabajo en pacientes no solo aquellas que fueron o están hospitalizados en el IVVS Hospital Uyapar sino en zonas adyacentes, igualmente con la ayuda de otros centros hospitalarios del estado.

Recomendamos registrar con exactitud la cantidad de casos de cáncer de mama y colocar

todos los datos de las pacientes en las historias clínicas debido a que hay un sub-registro de esta patología y por ende no hay estadísticas confiables.

Concientizar a la población femenina a que disminuyan algunos factores de riesgo como el tabaco, el alcohol, el control de los riesgos de cancerígenos, para así poder tener mejor calidad de vida y salud.

El diagnóstico precoz de tumores puede contribuir también al control de esta enfermedad especialmente a la disminución de la mortalidad por esta causa, este puede realizarse principalmente por la mujer con el autoexamen, seguido de pesquisa de cáncer de mama, y acudir a la consulta médica.

Desarrollar campañas de comunicación educativa para modificar los determinantes del cáncer de mama a través de la adopción de hábitos de vida saludable y la demanda de los servicios para la detección.

Establecer un modelo de detección, dirigido a las mujeres de mayor riesgo, basado en las mejores prácticas conocidas y que permita el incremento de la cobertura de manera segura y eficaz.

Impulsar la formación y capacitación continua del personal necesario para la detección, diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama.

Promover la gestión adecuada de la infraestructura física, equipo y personal para la provisión de la detección y atención del cáncer de mama.

Fomentar el acceso, utilización y provisión del diagnóstico y tratamiento integral del cáncer de mama con calidad y oportunidad, así como la gratuidad de la atención en mujeres sin seguridad social.

REFERENCIAS

1. Robles S, Galanis, E. El cáncer de mama en América Latina y el Caribe. *Rev Panam Sal Pub.* 2005; 2(2):65-67.
2. Arce C, Bargalló E, Villaseñor Y, Gamboa C, Lara F, Pérez V, et al. Oncoguía cáncer de Mama. *Cancerología.* 2011;(6):77- 86.
3. Guía para el cáncer de mama en Venezuela. Disponible en: URL: <http://sociedadanticancerosa.org.ve/wp-content/uploads/2015/11/Gui%CC%81a-para-el-Ca%CC%81ncer-de-Mama-en-Venezuela.pdf>.
4. Knaul F, Nigenda G, Lozano R, Arreola-Ornelas H, Langer A, Frenk J. Cáncer de mama en México: Una prioridad apremiante Salud Pública Méx. 2009;51(Supl 2);S335-346.
5. Bernardello E, Núñez A. 2011. Cáncer de mama. *Rev Argent Cir.* 2011;100(9):6-18.
6. Rodríguez C, Despaigne A, Beltrán Y. Factores de riesgo de cáncer de mama en mujeres pertenecientes a un consultorio médico del Centro Urbano "José Martí". *MEDISAN.* 2013;17(9):22-24.
7. Hernández D, Borges R, Betancourt L. Cáncer de mama en mujeres de edad media evaluación de los factores de riesgo. *Rev Venez Oncol.* 2011;23(4):238-245.
8. Atalah E, Urteaga C, Rebolledo A, Medina E, Csendes A. Factores de riesgo del cáncer de mama en mujeres de Santiago. *Rev Méd Chile.* 2005;128(2):137-142.
9. Aguilar M, González E, García A, Álvarez J, Padilla C, Guisado R, et al. Obesidad y su implicación en el cáncer de mama. *Nutr Hosp.* 2011;26(4):899-903.
10. Guerra C, Ávalos M, González B, Salas R, Sosa M. Frecuencia de factores de riesgo para cáncer de mama en una unidad de atención primaria. Disponible en: URL: <http://www.medigraphic.com/pdfs/atefam/af-2013/af133d.pdf>
11. Hernández D, Borges R, Betancourt L. Cáncer de mama en mujeres jóvenes evaluación de los factores de riesgo. *Rev Venez Oncol.* 2010;22(4):216-221.
12. Caldas C. Histological classification of tumors of the breast. Disponible en: URL: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/PONENCIA_25_09_2013_Dr_Arg%C3%BCelles.pdf
13. Castillo C, Tur J, Uauy R. Folatos y riesgo de cáncer de mama: Revisión sistemática. *Rev Méd Chile.* 2012;140(2):251-260.
14. Acosta V, Contreras A, Ravelo R, Marín C, Pérez J, Longobardi I, et al. 2010. Carcinoma ductal in situ de la mama: Primeros 100 casos Ceclines. *Rev Venez Oncol.* 2010;22(2):88-93.

15. Cortés X, Moncaleano J. Asociación de carcinoma ductal infiltrante de mama y linfoma no Hodgkin anaplásico de células B grandes. Presentación de un caso clínico. Disponible en: URL: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1692-72732005000200012
16. Martínez D, Ribeiro M, Gil J, Alcalde M, Salvador J. Seguimiento del cáncer de mama en la mujer joven. *Rev Senol Patol Mamar.* 2012;25(2):22-29.
17. Peña J, Gómez A, Medina S, Muñoz J, Pezzetti L, Pacheco C. Cáncer inflamatorio de la mama. Aspectos clínicos y tratamiento. *Rev Venez Oncol.* 2006;18(3):158-166.
18. Castillo M, Ávila J. Cáncer de mama: Etapa clínica en la que se realiza el diagnóstico y tipos histológicos más frecuentes en mujeres que acuden a un hospital de segundo nivel. Disponible en: URL: <http://www.medigraphic.com/pdfs/imi/imi-2010/imi102h.pdf>
19. Sánchez C, Bakal F, Camus Besa, P. Cáncer de mama en mujeres adultas mayores, características clínicas e histopatológicas y resultados del tratamiento con intención curativa. Disponible en: URL: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872013001200006
20. Contreras A, Hernández G, Acosta V, Betancourt L, Bracho M, Briceño M, et al. Evaluación inicial y seguimiento de la paciente con cáncer de mama. Reunión de Consenso. *Rev Venez Oncol.* 2009;21(2):113-119.
21. Piñeros M, Sánchez R, Perry F, García O, Ocampo R, Cendales M. Demoras en el diagnóstico y tratamiento de mujeres con cáncer de mama en Bogotá, Colombia. Disponible en: URL: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0036-36342011000600003&script=sci_arttext
22. Torres A, Barragán J, Becerra G, González N, Mainero F, Mijares A, et al. Disponible en: URL: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/232_IMSS_09_Ca_Mama_2oN/EyR_IMSS_232_09.pdf
23. Batarrita J. Mamografía y detección precoz del cáncer de mama. *Rev Esp Salud Publica.* 2005;79(5):517-529.
24. Berdión B, Portuondo C, Berdión J. Pesquisa masiva de cáncer de mama con un equipo móvil de mamografía. Disponible en: URL: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21251997000500005&script=sci_arttext
25. Uchida M, 2008. Mamografía de screening y realidad chilena. *Rev Chil Radiol.* 2008;14(3):130-134.
26. Peralta J. Patología benigna de la mama. Disponible en: URL: <https://www.scribd.com/doc/255972185/Patologia-Benigna-de-La-Mama>
27. Saldívia F, Ramos S, Báez E, Gutiérrez N, Miranda J, López J, et al. Valor predictivo del Ca 15-3 como marcador tumoral en cáncer de mama. *Rev Venez Oncol.* 2006;18(2):92-97.
28. Martínez A, Aparicio I, Hernández G, Muñoz M, De Santiago J. Factores pronósticos de carcinoma ductal in situ de mama. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2008;73(1):35-41.
29. Bergamo L, Bolívar E, Godoy A, Carrero N, Romero G, Salas J, et al. Tratamiento preservador del cáncer de mama. Dos años de experiencia. *Rev Venez Oncol.* 2011;23(1):46-49.
30. Márquez M, Lacruz J, López F, Borges R. Sobrevida en pacientes con cáncer de mama triple negativo. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2012;72(3):152-160.
31. Portelles A, Rodríguez A, Fernández P, Sanz N, Oller J. 2013. Quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama, localmente avanzado. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812013000400003&lng=es.
32. Contreras AC. Terapia biológica en cáncer de mama conceptos básicos. *Rev Venez Oncol.* 2008;20(3):165-171.
33. Khosravi SP, Izarzugaza P, Encinas GS, Díaz MV, M., Pérez MG. Tratamiento adyuvante en el cáncer de mama operable. *Ann Med Interna.* 2008; 25(1):36-40.
34. Campuzano G. Marcadores tumorales en cáncer de mama. Disponible en: URL: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2010/myl109-10b.pdf>
35. Guber R, Arias N, Ruiz N, Soria A. Valores de referencia para marcadores tumorales séricos dosados por inmunoensayo. Disponible en: URL: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572005000300006
36. Boletín de Prácticas Médicas Efectivas: Cáncer de Mama. Disponible en: URL: <http://www.inppares.org/sites/default/files/Cancer%20de%20mama.PDF>
37. Ravelo J. Avances en el diagnóstico del cáncer de la mama. Importancia de la pesquisa y diagnóstico precoz. Reflexiones sobre el problema en Venezuela. *Gac Méd Caracas.* 2001;109(3):389-417.
38. Saure V, Cardozo J, Hernández L. 2010. Cáncer oculto de mama: Presentación de caso. Disponible en: URL: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552010000500011.

39. Uribe J, Hernández C, Menolascino F, Rodríguez J, Isturiz L, Márquez M, et al. Clasificación molecular del cáncer de mama y su correlación clínica. *Rev Venez Oncol*. 2010;22(2):109-116.
40. Reporte epidemiológico regional. Estado Bolívar. Semana 14, Dirección de Salud Ambiental, Ministerio del Poder Popular para la Salud. Disponible en: URL: www.mpps.gov.ve
41. Aguilar M, Aspilueta D. Cáncer de mama. Disponible en: URL: <http://www.inppares.org/revistasss/Revista%20IV%202009/9-%20Cancer%20Mama.pdf>
42. Marín V, Acosta V, Marín E, Pérez J. ¿Es carcinoma lobulillar infiltrante igual a carcinoma ductal infiltrante? Seguimiento a largo plazo. *Rev Venez Oncol*. 2011;23(2):56-65.
43. Sánchez M, Schneider, E, Martínez G, Fonfach C. Cáncer de mama. Modalidades terapéuticas y marcadores tumorales. *Cuad Cir*. 2008; 22(1):55-63.
44. Portal L, Gutiérrez M, Avila J. Cáncer de mama: Etapa clínica en la que se realiza el diagnóstico y tipos histológicos más frecuentes en mujeres que acuden a un hospital de segundo nivel. Disponible en: URL: <http://www.medigraphic.com/pdfs/imi/imi-2010/imi102h.pdf>
45. Reyes O, Gómez J, Lugo Y. 2010. Factores psicosociales y tratamiento del cáncer de mama en pacientes del hospital "Virgen del Valle". Ciudad Bolívar, Estado Bolívar. Enero-marzo 2010. Disponible en: URL: <http://ri.bib.udo.edu.ve/bitstream/123456789/2243/1/44%20Tesis.%20WP9%20G633.pdf>

FACTORES DE RIESGO Y PROTECTORES ASOCIADOS AL CÁNCER DE MAMA

MARCO LÓPEZ T, ADRIANA PESCI FELTRI, ISABEL GARCÍA F, VINCENT GUIDA, ANDREINA FERNANDES, RICARDO BLANCH

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS. LABORATORIO DE GENÉTICA MOLECULAR, INSTITUTO DE ONCOLOGÍA Y HEMATOLOGÍA. MPPS.

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar los factores de riesgo según el grupo etario, antecedentes ginecobstétricos, personales y familiares, e identificar posibles factores protectores para cáncer de mama en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que acudieron a la consulta de Patología Mamaria, del Servicio de Ginecología del Hospital Universitario de Caracas, entre enero 2013 a diciembre de 2015. **MÉTODO:** Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y de corte transversal. **RESULTADOS:** Las 110 pacientes objeto de la investigación fueron del sexo femenino; la edad promedio fue de 53 años y tres meses. La edad de la menarquía fue a los 12 años y 5 meses. El 77 % fueron menopáusicas y la edad promedio fue a los 48 años y 1 mes, solo el 5 % recibió terapia de reemplazo hormonal. El 92 % eran multíparas y la edad del primer parto fue de 21 años y 5 meses. Solo el 8 % eran nuligestas y 33 % tuvieron antecedentes de abortos. 24 % tuvo algún familiar de I o II grado con cáncer de mama. 40 % fueron usuarias de anticonceptivos hormonales, el tiempo promedio fue 21 meses y 72 % de ellas dieron lactancia. **CONCLUSIONES:** Se demostró que la edad, los antecedentes ginecobstétricos, personales y familiares coinciden con las publicaciones internacionales. En contraparte, el uso de anticonceptivos orales no se consideró un factor de riesgo y la lactancia no se consideró un factor protector.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, mama, factores de riesgo, factores protectores.

SUMMARY

OBJECTIVE: To determine the risk factors according to the age group, the gynecologic history, personal and family history of cancer, and to identify a possible protective factors for breast cancer in patients diagnosed with breast cancer who attended the consultation of Mammary Pathology, of the Gynecology Service from University Hospital of Caracas, from January 2013 to December 2015. **METHOD:** A retrospective, descriptive, observational and cross sectional study was conducted. **RESULTS:** In 110 patients under investigation were female; the average age was 53 years old and 3 months. The age of menarche was at 12 years old and 5 months. 77 % were menopausal women and the average age was at 48 years old and 1 month, only 5 % received hormone replacement therapy 92 % were multiparous and age at first birth was 21 years and 5 months. Only 8 % were null gravida and 33 % had a history of abortions. 24 % had a family member of I or II degree relative with breast cancer. The 40 % were users of hormonal contraceptives, and the average time of use was 21 months and the 72 % of them gave breastfeeding. **CONCLUSIONS:** It was shown that the age, the gynecologic history, personal and the family history agrees with international publications. In contrast, the use of oral contraceptives is not a risk factor and breast feeding was not considered a protective factor.

KEY WORDS: Cancer, breast, risk factors, protective factors.

Recibido: 30/06/2016 Revisado:12/10/2016

Aceptado para publicación:18/11/2016

Correspondencia: Dr. Marco López T. Hospital Universitario de Caracas. E-mail: marcolop82@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad a nivel mundial. Según cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el 2012 aproximadamente 8,2 millones de personas murieron a causa de esta enfermedad. Para ese mismo año, los cánceres más frecuentes diagnosticados en el hombre fueron los de pulmón, próstata, colon y recto, hígado y estómago y en la mujer el de mama, colon y recto, cuello uterino y estómago ⁽¹⁾.

El cáncer de mama, debido a su alta incidencia y mortalidad, representa un problema de salud pública a nivel mundial y Venezuela no escapa de esta realidad. Desde 1997, el cáncer de mama es el tipo de cáncer más común del Reino Unido. En 2012 representó el 30 % de todos los cánceres nuevos en las mujeres de esta población ^(2,3). En EE.UU, 1 de cada 8 mujeres (12 %), desarrollará cáncer de mama invasivo en el transcurso de su vida. Para 2015, se estimaron 231 840 nuevos diagnósticos de cáncer invasivo y 60 290 de cáncer *in situ*; y para este mismo año 40 290 defunciones a causa de esta entidad ⁽⁴⁾.

Con más de 408 200 (29 %) nuevos casos y más de 92 000 (15 %) muertes, el cáncer de mama es el primer cáncer en las Américas en cuanto a casos nuevos y el segundo en cuanto a muertes por cáncer en mujeres para el 2012. En América Latina y el Caribe, el 27 % de los nuevos casos de cáncer y el 15 % de las muertes por cáncer son debidos al cáncer de mama ⁽⁵⁾.

En Venezuela, en 2012 se registraron un total de 5 063 casos nuevos de cáncer de mama (22,8 %). La mortalidad por esta misma causa fue de 2 067 casos (18,25 %), representando de esta forma, la primera causa de muerte oncológica en las mujeres de esta población ⁽⁶⁾.

La etiología del cáncer de mama es multifactorial. La identificación de factores

genéticos y de los factores de riesgo como ambientales y hormonales, cada vez más toman auge y juegan papel importante en la prevención del cáncer de mama ⁽⁷⁾. Estos factores de riesgo aumentan la probabilidad de desarrollo del proceso neoplásico, y van a depender del tiempo de exposición al mismo o de la predisposición genética de cada individuo. Por lo tanto, estos pueden influir en el desarrollo del cáncer, pero la mayoría de ellos no son una causa directa de esta enfermedad ⁽⁸⁾. Dentro de los factores no genéticos destacan: edad después de los 65 años siendo el factor de riesgo más importante, menarquía antes de los 12 años, menopausia después de la edad de 55 años, primer nacido vivo después de la edad de 30 años, la nuliparidad, historia previa de biopsias de mama, hiperplasia atípica diagnosticada por biopsia de mama, obesidad, consumo de alcohol, la terapia de reemplazo hormonal (TRH), y la exposición excesiva a la radiación. Otros posibles factores de riesgo incluyen una dieta alta en grasas y baja en fibra, frutas y hortalizas; poco ejercicio. En cuanto a los factores genéticos, además de la historia familiar se conocen otros factores de riesgo no menos importantes. Las mutaciones de los genes *BRCA1* y *BRCA2* han sido identificadas en cáncer de mama y ovario hereditario. Menos de 1 % de todos los cánceres de mama se asocia con los síndromes genéticos: el síndrome de Cowden, síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de Bloom, síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Werner ⁽⁹⁻¹¹⁾. La asociación del uso de anticonceptivos orales (ACO) y el aborto como posibles factores de riesgo no ha sido concluyente en numerosas investigaciones ^(11,12). Por otro lado, la lactancia puede ofrecer un efecto protector leve o moderado (reducción del 20 %) en el riesgo de cáncer de mama, o disminución de riesgo en 4,3 % por cada 12 meses de lactancia materna, sin importar si el tumor sea positivo o negativo para receptores de estrógenos ⁽¹¹⁾.

Finalmente, existen varios modelos para

predecir el riesgo de cáncer de mama, dos de ellos son los más conocidos. El más usado fue desarrollado por Gail, este modelo predice el riesgo acumulativo para cáncer de mama por décadas hasta la edad de 90 años y el de Claus, que tiene la ventaja con respecto al anterior en incorporar información más amplia sobre la historia familiar^(13,14).

De todo lo anteriormente expuesto, surge la inquietud de estimar y conocer los factores de riesgo y protectores en las pacientes que acudieron a la consulta de Patología Mamaria, del Servicio de Ginecología, Departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario de Caracas, con el fin de analizar si tienen un comportamiento similar al reportado en la literatura internacional, y con ello nos permita, mejorar y perfeccionar la estrategias de seguimiento y medidas de prevención, proporcional al riesgo individualizado de cada paciente.

OBJETIVO

Es por ello que el objetivo de este trabajo fue determinar los factores de riesgo según el grupo etario, antecedentes ginecobstétricos, personales y familiares, e identificar posibles factores protectores para cáncer de mama en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que acudieron a la consulta de Patología Mamaria, del Servicio de Ginecología del Hospital Universitario de Caracas, entre enero 2013 a diciembre de 2015.

MÉTODO

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y de corte transversal. La población estuvo constituida por todas las pacientes que acudieron la consulta de Patología Mamaria en el servicio de ginecología del Hospital Universitario de Caracas, desde enero 2013 a diciembre de 2015.

La muestra estuvo constituida por todas aquellas pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que acudió la consulta de Patología Mamaria en el servicio de ginecología del Hospital Universitario de Caracas, durante el mismo período.

Criterios de inclusión

Todas las pacientes con diagnóstico histológico de cáncer de mama, independientemente de la estadificación, cuyas historias clínicas contemplen todos los datos objeto de estudio.

Criterios de exclusión

Pacientes sin confirmación histológica para cáncer de mama.

Historias clínicas que no contemplen todos los datos de interés para la investigación.

Pacientes con diagnóstico de patología benigna.

Recolección de datos: para la misma se utilizó un instrumento de registro, el cual incluye los datos de identificación de la paciente, edad, diagnóstico, estadificación, antecedentes ginecobstétricos, antecedentes familiares para cáncer de mama (I grado y II grado) y resultados inmunohistoquímicos.

Tratamiento estadístico: con la finalidad de describir la población en estudio se implementaron técnicas y recursos de la estadística descriptiva como: cuadros de frecuencia, diagramas de barra y Figuras. Asimismo, se calculó en diferentes casos el estadístico resumen conocido como media muestral o promedio de los datos. También se emplearon tablas de contingencia para el contraste de hipótesis.

RESULTADOS

Con el objetivo de determinar los factores

de riesgo y factores protectores en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, se realizó una recolección de datos clínicos y de historial familiar de 110 pacientes femeninas con diagnóstico de cáncer de mama y que fueron intervenidas quirúrgicamente en nuestro servicio.

Este grupo de pacientes tenían edades comprendidas entre los 29 y 86 años, con edad promedio de 54 años y 3 meses, encontrándose la mayor proporción de pacientes en los rangos comprendidos entre los 40 y 69 años (Figura 1).

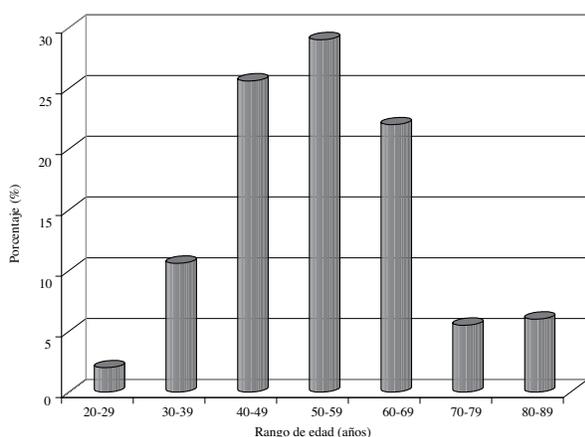


Figura 1. Distribución de las pacientes según el rango de edades.

El tipo histológico más frecuente de cáncer de mama fue el carcinoma ductal infiltrante con 78,25 % (n=86), seguido del carcinoma ductal *in situ* con 10,90 % (n=12) del total de los casos. Los otros tipos histológicos encontrados fueron el carcinoma lobulillar infiltrante con 5,50 % (n=6) y el carcinoma papilar infiltrante con 2,70 % (n=3). El carcinoma mucinoso infiltrante, carcinoma oculto e inflamatorio tuvieron una frecuencia de 0,90 % (n=1) en cada caso.

Estadio clínico inicial

El estadio inicial más frecuente en las pacientes fue el estadio IIA, representando 31,82 % (n=35) de los casos. El siguiente estadio inicial más común fue el estadio IIB presente en 18,18 % (n= 20) de los casos. En 8,18 % (n=9) de los casos el diagnóstico inicial fue el estadio 0, seguido del estadio IV con 6,36 % (n=7). El 4,54 % (n=5) de los casos fueron no clasificables, correspondiendo a los diagnósticos cTX, pTX. En la categoría “no aplica” corresponde a 4 casos con diagnóstico inicial de neoplasia papilar intraquística, por lo cual no fue posible estadificarlo, porque la estadificación en el estudio se basó en el diagnóstico inicial y como es sabido en este tipo de lesión el estadiaje se realiza es con el espécimen quirúrgico para determinar el componente *in situ* o infiltrante de la misma.

En resumen, el 54 % (n=59) de los casos de cáncer de mama de las pacientes estudiadas se encontraba en estadio inicial temprano. En el 35 % (n=38) de las pacientes fue detectado en estadio inicial localmente avanzado y solo 6 % (n=7) fue reportado en estado metastásico.

Subtipos moleculares de cáncer de mama

Una vez hecha la clasificación de cada uno de los tumores, en base a los resultados inmunohistoquímicos, se pudo identificar que el subtipo molecular más frecuente fue Luminal B (HER2-) (RE+; RP (<20 %); Ki67 (≥ 14 %), HER2-) el cual se reportó en 40 % de los casos (n=44), seguido del subtipo Luminal A (RE+; RP+ (≥ 20 %); Ki67 (<14 %); HER2), diagnosticado en 20,91 % de las pacientes (n=23). Otro tipo molecular, casi tan frecuente como el Luminal A fue el Triple Negativo (RE-, RP-, Ki67 (≥ 14 %); HER2-), diagnosticado inicialmente en el 18,18 % de los casos (n=20). De los otros tipos moleculares diagnosticados inicialmente tenemos al Luminal B (HER2+) (RE+; RP indiferente; Ki67 (≥ 14 %); HER2+), en 8,18 % (n=9) y las pacientes HER2+ (RE-

RP-, Ki67 ($\geq 14\%$); HER2+) en 2,73 % (n=3). En un pequeño grupo de pacientes no estaba reportado el resultado de inmunohistoquímica en la historia clínica.

En la Figura 2 se puede observar que el subtipo molecular Luminal B (HER2-) fue encontrado con mayor frecuencia, tanto en estadios tempranos, como en estadios localmente avanzados y metastásicos. Por su parte, el tipo HER2+ fue encontrado en menor proporción en los estadios de diagnóstico.

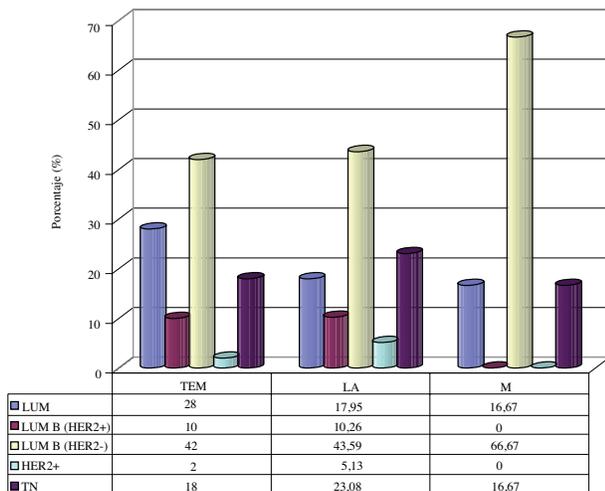


Figura 2. Distribución de los subtipos moleculares de cáncer de mama de las pacientes en estudio, según el estadio de diagnóstico. TEMP: estadio temprano; LA: localmente avanzado; M: metastásico.

Antecedentes ginecobstétricos

Como primer rasgo en los antecedentes ginecobstétricos podemos mencionar que la edad promedio de aparición de la menarquía en estas mujeres fue a los 12 años y 5 meses. La menor edad de aparición de la menarquía fue a los 9 años (2 pacientes) y la máxima edad de aparición

fue a los 16 años (4 pacientes).

En referencia a la vida fértil de las pacientes tenemos que el 77,27 % (n = 85) de la población fue menopáusica, el 22,72 % (n= 25) restante de la población se encontraba en edad fértil. De estas 85 pacientes menopáusicas, la edad promedio de aparición fue a los 48 años y 1 mes. De estas 85 pacientes 6 % (n=5) alcanzaron la menopausia después de los 55 años y un 1 % (n=1) a los 26 años (menopausia quirúrgica).

Otra información relevante es que del grupo de 85 mujeres menopáusicas solo el 5 % (n=4) recibieron tratamiento hormonal. El tiempo que fue aplicado TRH solo fue reportado en dos casos, y estos fueron uno y dos meses respectivamente. El promedio de tiempo de uso de THR fue de 1,5 meses.

De las pacientes en estudio, el 92 % (n=100) tuvo un parto eutócico simple, el restante 8 % (n=9) eran nuligestas. El número promedio de partos de estas pacientes fue de 3. La edad promedio del primer parto fue 21 años y 5 meses. El 72 % de las mujeres que parieron, dieron lactancia materna, con un tiempo promedio de 10 meses.

Del universo de 100 mujeres, que pasaron al menos un proceso de parto, 33 % (n=33) refirieron haber tenido antecedente de abortos y el número promedio de fue de 1. El máximo de abortos registrado por paciente fue de 3.

Una vez correlacionadas las variables de vida fértil y al menos un parto eutócico con el diagnóstico en estadio temprano de la enfermedad, encontramos que no hubo diferencias estadísticamente significativas en la cantidad de mujeres cuyo estadio clínico inicial era temprano y el hecho de haber o no tenido antecedente de al menos un parto eutócico simple (P=0,3). Por su parte, tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en la cantidad de mujeres cuyo estadio clínico inicial era temprano y el hecho de haber alcanzado la menopausia o no (P= 2,71).

Con la intención de establecer si la lactancia materna fue un factor protector en las pacientes con cáncer, estas fueron clasificadas según el estadio clínico inicial (estadio temprano, localmente avanzado y metastásico) y haber amamantado. Sin embargo, no hubo relación estadísticamente significativa, indicando que el estadio inicial del diagnóstico de cáncer de mama es independiente de la lactancia ($X^2_{4,24} < X^2_{5,9}$).

Respecto al uso de ACO, podemos mencionar que el 57 % (n=62) no hizo uso de los mismos, y un 3 % (n=3) no respondió a esta pregunta. Por otra parte, un 40 % (n=44) aseguró haber sido usuaria de algún tipo de ACO, siendo el tiempo promedio de uso, 21 meses. El máximo tiempo registrado en uso de ACO fue 240 meses.

Para tratar de identificar si el haber utilizado anticonceptivos orales es un factor de riesgo en las pacientes con cáncer, estas se clasificaron según el estadio inicial (agrupado en estadio inicial en temprano, localmente avanzado y metastásico) y si la paciente había o no usado ACO. Sin embargo, no se encontró una relación estadísticamente significativa, indicando que el estadio inicial es independientes del uso de ACO ($X^2_{4,2} < X^2_{5,9}$).

Antecedentes personales y familiares de cáncer de mama y ovarios

En cuanto a los antecedentes personales, solo el 4,5 % (n=5) de las mujeres había padecido cáncer de mama. Tres de estas cinco pacientes, se diagnosticaron en estadio temprano (dos estadio 0 y una estadio IA), mientras que las otras dos pacientes presentaron estadio metastásico (estadio IV).

De las primeras tres pacientes, solo una presentó antecedente familiar (de I Grado y de II Grado) de la enfermedad, específicamente cáncer de mama. De igual forma de las otras dos pacientes (estadio IV), solo una presentó antecedente familiar (II Grado) pero en este caso

el familiar padeció cáncer de colon.

Por otra parte, de las 110 pacientes, 24 % (n=27) presentó algún familiar que padecía o había padecido cáncer. El cáncer más frecuente entre los familiares fue cáncer de mama, en 41 % de los casos. De este universo de 27 mujeres, 33 % (n=9) tenían familiares de I grado que habían padecido o padecían cáncer, 52 % (n=14) tenían familiares de II grado y 15 % (n=4) de las pacientes tenían familiares que padecían o habían padecido cáncer, tanto en familiares de I como en II grado.

Es importante resaltar el tipo de cáncer que padecieron los familiares de los pacientes, clasificados según el grado de parentesco. No debemos perder de vista en este análisis, que cuatro pacientes tenían familiares tanto de I grado y II grado que habían padecido, o padecían cáncer.

De las 13 pacientes con antecedentes de cáncer en familiares de I grado, el cáncer más común fue cáncer de mama, el cual se registró en 84,6 % (n=11) de los casos. De estos 11 casos, en 72 % (n=8) el familiar afectado era una hermana. El cáncer de ovario fue reportado en un 8 %, y cáncer de páncreas y colon se registraron en un 3,7 % de los casos, respectivamente.

Podemos mencionar que la probabilidad de tener al menos un familiar de I grado con cáncer es de 0,1 es decir, que en el 1 % de los casos el paciente con cáncer tiene un familiar en I grado que padece o ha padecido cáncer.

De las 18 pacientes con antecedentes de cáncer en familiares de II grado, el cáncer más frecuente fue cáncer de mama, el cual se registró en 66,6 % (n=12) de los casos. De estos 12 casos, en el 85 % (n=10) el familiar afectado era una tía. La mayor cantidad de familiares de II grado, vinculados a una paciente, que padecen o padecían cáncer fue de siete familiares (cinco primas y dos tías). El cáncer de ovario se registró en 30,5 % y el cáncer de colon en 2,9 % de los casos.

Por otra parte la probabilidad de que el paciente tenga al menos un familiar de II grado

con cáncer es de 0,16, es decir, que en 1,6 % de los casos el paciente en tratamiento tiene un familiar en II grado que padece o ha padecido cáncer.

DISCUSIÓN

El cáncer de mama es uno de los cánceres más frecuente en mujeres, tanto en los países desarrollados, así como en los países en vías de desarrollo. La etiología es multifactorial y es bien sabido que existen numerosas variables que aumentan el riesgo de desarrollar un cáncer de mama. Factores ginecobstétricos, hereditarios, ambientales y dietéticos han sido muy bien estudiados como desencadenantes de esta entidad, por lo que conviene identificarlos y actuar oportunamente. Los resultados de nuestra investigación demuestran que nuestra población tiene un comportamiento similar a las referencias nacionales e internacionales.

Las 110 pacientes objeto de estudio en su totalidad fueron del sexo femenino; el tipo histológico de cáncer más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante en 75,4 %. Predominó el estadio clínico inicial en 54 % y el subtipo molecular Luminal B (HER2-) en 40 %.

El factor de riesgo más importante conocido para el cáncer de mama es la edad, superior a los 65 años. En esta investigación determinamos que la edad promedio de las pacientes estudiadas fue de 54 años y 3 meses, lo cual se relaciona con los resultados publicados Ozmen y col. ⁽¹⁵⁾ y en un metaanálisis que constó de 117 estudios epidemiológicos en 2012 ⁽¹⁶⁾. Los reportes de Olaya y col. ⁽¹⁷⁾, en Bogotá, Colombia, indican que en su muestra determinaron una media de edad de 50 años y, muy similar a lo reportado por Hernández y col. ⁽¹⁸⁾, en Venezuela, cuya edad promedio fue de 47,20 años. De igual manera

tiene relación con las publicaciones del último anuario de morbimortalidad del MPPS, donde la mayor prevalencia para esta entidad osciló en edades comprendidas entre los 45 y 64 años ⁽⁶⁾.

Es conocido que la menarquía antes de los 12 años de edad aumenta el RR en 1,3 veces de desarrolla cáncer de mama ⁽¹⁰⁾. La edad promedio de aparición de la menarquía en estas mujeres fue a los 12 años y 5 meses, lo cual se asemeja a la edad de la menarquía en la población estudio con cáncer de mama de Hernández y col. ⁽¹⁸⁾, en Venezuela que fue 12,76 años. Zahra y col., 2015; Badar y col., 2015 publicaron resultados similares ^(19,20). Asimismo, Titus y col. ⁽²¹⁾, demostraron que la menarquía después de los 15 años de edad o más disminuye el riesgo de cáncer de mama. Al analizar los datos en referencia a la menopausia, el 77 % de la población fue menopáusica y la edad promedio de aparición fue a los 48 años y 1 mes. Resultados similares obtuvieron Olaya y col., en Colombia y Hernández y col., en Venezuela, donde la edad de menopausia promedio fue de 48 años y 47,76 años, respectivamente, y Turani y col., 2012; Surakasula y col., 2014 ^(17,18,22,23). Sin embargo, en una población de Dinamarca, Ewertz y col. ⁽²⁴⁾, reportaron que la menopausia a los 54 años fue uno de los factores de riesgo más importantes. La menopausia tardía después de los 55 años aumenta el RR en 1,2 y 1,5 veces ⁽¹⁰⁾. De estas mujeres menopáusicas, solo el 5 % recibió TRH y el promedio de tiempo de uso fue de 1,5 meses. A pesar que este dato en este estudio no fue relevante, es importante tener en cuenta que la TRH con estrógenos y progesterona durante 5 años o más implica un RR 1,3 veces en el desarrollo de cáncer de mama ⁽¹⁰⁾.

El 92 % de las pacientes refirieron como antecedentes una o más gestaciones, el promedio de partos fue de 3 y la edad promedio del primer parto fue de 21 años y 5 meses. El 8 % eran nuligestas. El primer nacido vivo después de la edad de 30 años y la nuliparidad son factores de

riesgo para cáncer de mama bien conocidos, con un RR 1,7-1,9, lo cual se asemejan a lo publicado por Ortiz y col., en México, donde la edad del primer parto fue después de los 30 años^(9,10,25). En Chile, Atalah y col.⁽²⁶⁾, determinaron que la multiparidad tuvo un efecto protector con 0,66 menos riesgo (IC 95 % 0,44-0,99). Nuestra población tuvo un comportamiento distinto, al comparar con la literatura y publicación internacional; sin embargo, fue homogéneo al comparar con la publicación de Hernández y col.⁽¹⁸⁾, en Venezuela, cuya edad de primer parto fue a los 22,25 años. Por otro lado, el 33 % de nuestras tuvieron como antecedente abortos, con un promedio de 1. La preocupación porque el aborto suponga un efecto adverso se ha basado en la teoría de que un embarazo a término protege contra el cáncer de mama, al provocar la diferenciación completa de las células mamarias. Si bien el aborto eleva el riesgo al permitir su proliferación en el primer trimestre de la gestación, si impide la diferenciación completa que tiene lugar al final del embarazo. Muchos estudios no ha podido determinar si existe o no una asociación entre el aborto espontáneo o inducido y cáncer de mama⁽¹¹⁾.

El antecedente personal de cáncer de mama invasivo o *in situ* tiene un RR=6,8-17,3 para cáncer de mama, así como el antecedente familiar aumenta el RR=11 (11). 4,5 % de las mujeres había padecido cáncer de mama anteriormente y 24 % tuvo algún familiar de I o II grado con cáncer de mama. En Pakistán, Nisar y col., 2014; y Badar y col., 2015; encontraron historia familiar de cáncer de mama en un 34 % y 16,9 % respectivamente^(27,20). Olaya y col.⁽¹⁷⁾, al evaluar los antecedentes familiares en el grupo estudio demostraron que este dato incrementó 10,39 veces la probabilidad de desarrollar cáncer de mama. Asimismo, se determinó que en el 1 % de los casos, el paciente con cáncer de mama tiene un familiar en I grado que padece o ha padecido cáncer, y 1,6 % de ellos tiene un familiar en II

grado que también lo ha padecido.

En relación al uso de ACO, el 40 % refirió haber sido usuaria en algún momento de sus vidas y el tiempo promedio fue 21 meses. Es difícil relacionar este dato con otras publicaciones, porque para poder establecer riesgo debe determinarse el tipo de ACO y carga hormonal o fórmula específica, es por ello que existe discrepancia en los estudios que buscan establecer una asociación entre el uso de ACO. Lo que sí es conocido, es que la administración prolongada de AH, a temprana edad y antes del primer embarazo a término, al parecer pudiera tener alguna influencia en la génesis de la enfermedad, porque actúan sobre un tejido mamario menos diferenciado⁽¹²⁾. Kahlenborn y col.⁽²⁸⁾, en un metanálisis publicado en 2006 concluyeron que la asociación entre el uso de anticonceptivos orales y el riesgo de cáncer de mama fue mayor para las mujeres que usaron anticonceptivos orales 4 o más años antes del primer embarazo a término. Para tratar de identificar si el haber utilizado ACO es un factor de riesgo en las pacientes con cáncer, clasificamos a las pacientes según dos criterios diagnóstico inicial (este agrupado en estadio temprano, localmente avanzado y metastásico) y si la paciente había o no usado ACO. Por medio de las pruebas de contraste de hipótesis se concluyó que en nuestra población no representó ser un factor de riesgo.

Existen publicaciones que establecen que la lactancia puede ofrecer un efecto protector leve o moderado, en un análisis de los datos disponibles en todo el mundo se concluyó que la lactancia materna reduciría el riesgo de cáncer de mama en un 4,3 % por cada año de lactancia, y que podría reducir la incidencia acumulada a los 70 años en más de 50 %⁽¹¹⁾. En nuestra investigación la lactancia no fue un factor protector para cáncer de mama; lo cual concuerda con lo publicado por Tessaro y col., 2003 y Michels y cols. 2001^(29,30).

Se demostró que la edad, los antecedentes ginecobstétricos, personales y familiares

coinciden con las publicaciones internacionales. En contraparte, el uso de ACO no se consideró un factor de riesgo y la lactancia no se consideró un factor protector.

REFERENCIAS

- [No authors' list]. International Agency for Cancer Research (IARC). Informe mundial sobre el cáncer 2014. Disponible en: URL: <http://www.iarc.fr/>.
- [No authors' list]. Cancer Registration Statistics. Office for National Statistics. Disponible en: URL: <http://www.ons.gov.uk/ons/rel/vsob1/cancer-statistics-registrations--england--series-mb1-/index.html>.
- [No authors' list]. ISD Scotland. Disponible en: URL: <http://www.isdscotland.org/Health-Topics/Cancer/Publications/index.asp#605>.
- [No authors' list]. Breast Cancer Information and Awareness. Disponible en: URL: <http://www.breastcancer.org/>.
- [No authors' list]. Estimated Cancer incidence mortality and prevalence worldwide. GLOBOCAN 2012 (IARC). Disponible en: URL: <http://globocan.iarc.fr/>.
- MPPS - Ministerio del Poder Popular para la Salud. Anuario de mortalidad 2012. Caracas, Venezuela. Disponible en: URL: <http://www.mpps.gob.ve>.
- Martin A, Weber B. Genetic and hormonal risk factors in breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92:1126-1135.
- Vogel VG. Management of the high risk patient. *Surg Clin North Am.* 2003;83:733- 751.
- Bars J, Hull J, Levy-Lahad E, Daly M, Burke W. Breast cancer genetics - An Overview. *Genic Clinics.* Disponible en: URL: <http://web.udl.es/usuarios/e4650869/docencia/segoncicle/genclin98/malalties/Breast%20Cancer%20.pdf>.
- Singletary E. Rating the risk factors for breast cancer. *Ann Surg.* 2003;237(4):474-482.
- Fritz M, Speroff L. Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad. España: Wolters Kluwer Health España, SA. Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
- Bajares M, Pizzi R. Consenso anticoncepción hormonal 2013. Caracas: Ateproca; 2013.p.77-79.
- Gail M, Brinton L, Byar D, Corle D, Green S, Schairer C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst.* 1989;81:1879-1886.
- Claus E, Risch N, Thompson W. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer: Implications for risk prediction. *Cancer.* 1994;73:643-651.
- Ozmen V, Ozcinar B, Karanlik H, Cabioglu N, Tukenmez M, Disci R, et al. Breast cancer risk factors in Turkish women a University Hospital based nested case control study. *World J Surg Oncol.* 2009;7:37.
- [No author's list]. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer Menarche, menopause, and breast cancer risk: Individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* 2012;13:1141-1151.
- Olaya-Contreras P, Pierre B, Lazcano-Ponce E, Villamil-Rodríguez J, Posso-Valencia H. Factores de riesgo reproductivos asociados al cáncer mamario, en mujeres colombianas. *Rev Saúde Pública.* 1999; 33(3):237-245.
- Hernández D, Borges R, Márquez G, Betancourt L. Factores de riesgo conocidos para cáncer de mama. Pacientes con cáncer patología benigna no patología. *Rev Venez Oncol.* 2010;22(1):16-31.
- Zahra F, Bouayad A, Hasswane N, Ahid S, Mrabet M, Amina B. Risk factors for breast cancer of different age groups: Moroccan Data. *Open J Obstet Gynecol.* 2015;5:79-87.
- Badar F, Mahmood S, Faraz R, Yousaf A, Quader A, Asif H, et al. Epidemiology of breast cancer at the Shaukat Khanum Memorial Cancer Hospital and Research Center, Lahore, Pakistan. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2015;25(10):738-742.
- Titus-Ernstoff L, Longnecker M, Newcomb P, Dam B, Greenberg R, Mittendorf R, et al. Menstrual factors in relation to breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1998;7:783-789.
- Turati F, La Vecchia C. Risk factors for breast cancer in China: Similarities and differences with western populations. *Arch Med Sci.* 2012;8(2):179-182.
- Surakasula A, Chary G, Raghavaiah K. A comparative study of pre- and post-menopausal breast cancer: Risk factors, presentation, characteristics and management. *J Res Pharm Pract.* 2014;3(1):12-18.
- Ewertz M, Duffy S. Risk of breast cancer in relation to reproductive factors in Denmark. *Br J Cancer.* 1988;58:99-104.
- Ortiz C, Galván E. Factores de riesgo reproductivo

- para cáncer de mama en pacientes atendidas en un hospital urbano de segundo nivel. *Ginecol Obstet Mex.* 2007;75:11-16.
26. Atalah E, Urteaga C, Rebolledo A, Medina E, Csendes A. Factores de riesgo del cáncer de mama en mujeres de Santiago. *Rev Med Chile.* 2000;128(2):137-143.
27. Nisar A, Naim M, Rehman N, Rahman R. Breast cancer; frequency of risk factors. *Professional Med J.* 2014;21(6):1128-1132.
28. Kahlenborn C, Modugno F, Potter D, Severs W. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: A meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(10):1290-302.
29. Tessaro S, Béria J, Tomasi E, Victora C. Breastfeeding and breast cancer: A case-control study in Southern Brazil. *Cad Saúde Pública.* 2003;19(6):1593-1601.
30. Michels K, Trichopoulos D, Rosner B, Hunter D, Colditz G, Hankinson S, et al. Being breastfed in infancy and breast cancer incidence in adult life: Results from the two nurses' health studies. *Am J Epidemiol.* 2001;153:275-283.

EXPRESIÓN DE *BRCA1* EN MUJERES CON NEOPLASIAS EPITELIALES DE OVARIO DEL ESTADO CARABOBO, VENEZUELA

ÁNGEL FERNÁNDEZ, EDDY MORA, JESÚS VILLEGAS, ZUNILDE SOLORZANO, ALDO REIGOSA

INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO", VALENCIA, VENEZUELA

RESUMEN

Entre el 5 % al 10 % de los tumores de ovario y mama son atribuidos a mutaciones heredadas en el gen *BRCA1*, que codifica una proteína con el mismo nombre, *BRCA1*. **OBJETIVO:** Evaluar la expresión de proteína *BRCA1* a través de la técnica de inmunohistoquímica, en mujeres con neoplasias epiteliales de ovario diagnosticadas en el Instituto de Oncología "Dr. Miguel Pérez Carreño" Valencia, Venezuela, en el período 2001-2014. **MÉTODO:** Se realizó un estudio de tipo descriptivo, transversal, de campo y retrospectivo. Se estudió la expresión de proteína *BRCA1* utilizando la inmunohistoquímica en 97 tumores epiteliales de ovario (54 benignos y 43 malignos). **RESULTADOS:** El 94 % de los tumores benignos presentaron disminución de expresión de la proteína en el núcleo y citoplasma de las células ováricas, por su parte, en los tumores malignos fue de 75 %. **CONCLUSIÓN:** Nuestro estudio demuestra que la inmunohistoquímica mostró ser una técnica capaz de detectar satisfactoriamente la expresión nuclear y citoplasmática de *BRCA1*. La validación de los resultados obtenidos, requiere estudios de biología molecular para complementar los objetivos alcanzados a través de la inmunohistoquímica.

PALABRAS CLAVE: *BRCA1*, ovario, neoplasia, inmunohistoquímica.

SUMMARY

Between 5 % to 10 % of the breast and the ovarian tumors are attributed to inherited mutations in the *BRCA1* gene, which encodes a protein with has the same name, *BRCA1*. **OBJECTIVE:** To evaluate the expression of the *BRCA1* protein through the immunohistochemistry procedure, in women with the epithelial ovarian neoplasms diagnosed at the Institute of Oncology "Dr. Miguel Perez Carreno" of Valencia, in Venezuela country, during the period from 2001 to 2014. **METHOD:** Is a descriptive study, cross sectional and retrospective field was performed. The *BRCA1* expression using immunohistochemistry protein in 97 epithelial ovarian tumors (benign 43 and malignant 54) was studied for us. **RESULTS:** In 94 % of the benign tumors had decreased protein expression in the nucleus and the cytoplasm of the ovarian cells, meanwhile, in the malignant tumors was 75 %. **CONCLUSION:** Our study demonstrated that the immunohistochemistry was shown to be a technique capable of successfully detecting the nuclear and the cytoplasmic expression of the *BRCA1*. The validation of the results obtained, requires for molecular biology studies to complement the objectives achieved through the immunohistochemistry.

KEY WORDS: *BRCA1*, ovarian, neoplasia, immunohistochemistry.

Recibido: 26/09/2016 Revisado:18/10/2016

Aceptado para publicación:19/11/2016

Correspondencia: Dr. Ángel Fernández. Instituto de Oncología "Dr. Miguel Pérez Carreño", Valencia,

Estado Carabobo. Tel: +58-0426-7309525. E-mail: angelbiouc@gmail.com.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario representa la séptima neoplasia más recurrente en las mujeres y es el segundo cáncer ginecológico más común, responsable de aproximadamente 140 000 muertes al año en todo el mundo ⁽¹⁾. En Venezuela, ocupa la tercera posición en la esfera ginecológica ⁽²⁾. Las lesiones derivadas del epitelio ovárico, representan las dos terceras partes de todos los tumores primarios de ovario ⁽³⁾. Entre el 75 %-85 % de las lesiones derivadas del epitelio presentan un comportamiento benigno, el resto tiene una conducta incierta y otros se malignizan con el tiempo ^(4,5).

Actualmente, se desconoce exactamente cuáles son las causas de la mayoría de los tumores de ovario, sin embargo, se considera un origen molecular en el interior de las propias células y un origen externo, cuya iniciación y desarrollo se relacionan con diversos factores, como la edad, nuliparidad, infertilidad, estrógenos, herencia y medio ambiente, quienes constituyen algunos de los factores etiológicos independientes para el desarrollo de esta patología ⁽⁶⁻¹¹⁾.

Aproximadamente, del 5 % al 10 % de todos los casos de cáncer de ovario son atribuidos a síndromes hereditarios con transmisión autosómica dominante asociado a la mutación en los genes *BRCA 1* y *BRCA 2* (*Breast Cancer*, por sus siglas en inglés), ambos son los factores de riesgo genético conocidos más estrechamente asociados al cáncer de ovario y mama. Las mujeres con una mutación *BRCA1* tienen un riesgo aproximado del 12 %-60 % para desarrollar cáncer de ovario, en comparación con el riesgo general de la población el cual es de aproximadamente 2 % ⁽¹²⁾.

BRCA1 (localizado en el cromosoma 17) y *BRCA2* (cromosoma 13), pertenecen al grupo de los genes supresores de tumores, cuya función clave es el mantenimiento de la integridad del

ácido desoxirribonucleico (ADN). Estos genes codifican proteínas, las cuales están implicadas en la reparación de roturas del ADN de doble cadena. Asimismo, son miembros de una compleja red de proteínas asociadas a múltiples funciones, como la regulación de la transcripción, remodelado de la cromatina, control del ciclo celular, regulación de centrosomas, inducción de la apoptosis y ubiquitinización, entre otros ^(7,13). De modo que la inhibición del *BRCA1* causa un aumento de la proliferación de células del epitelio ovárico tanto normales como cancerosas ⁽¹⁴⁻¹⁷⁾.

En la actualidad, la reacción en cadena de la polimerasa y la secuenciación del ADN son los métodos ideales para la evaluación del gen *BRCA*. Sin embargo, estos análisis son costosos, lo que ha determinado el empleo de otras técnicas, como por ejemplo, la inmunohistoquímica (IHQ) ⁽¹⁸⁻²¹⁾. Finalmente, el propósito de esta investigación fue evaluar la proteína *BRCA1* en matrices de tejidos a través de la IHQ en mujeres con tumores epiteliales benignos y malignos de ovario, considerando que no se han divulgado estudios en el país sobre la expresión del gen *BRCA1* en mujeres con cáncer o con patología ovárica benigna.

MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, de campo y retrospectivo. Se conformó una muestra no aleatoria, de tipo intencional, con seguimiento en el Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” (IOMPC) de Valencia, Venezuela, entre los años 2001-2014, de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión: a. Sexo femenino b. Diagnóstico de lesiones benignas (serie benigna) o malignas (serie maligna) epiteliales de ovario. c. Disponibilidad de las preparaciones histológicas y bloques de parafina respectivos correspondiente al diagnóstico inicial en el archivo del Servicio de Anatomía Patológica

del Instituto.

Para la realización de la investigación, se contó con la aprobación del Comité de Ética y de la Comisión de Investigación del IOMPC. Asimismo, se obtuvo el dictamen inicial favorable de la Comisión de Bioética y Bioseguridad del Centro de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas de la Universidad de Carabobo (CIMBUC).

Construcción de la matriz de tejidos. Las muestras tisulares se fijaron en formol y se incluyeron en parafina siguiendo los métodos convencionales. De los bloques de parafina, se obtuvieron secciones histológicas de 4 μm de espesor que posteriormente se colorearon con hematoxilina-eosina. Se revisaron las preparaciones histológicas y se seleccionaron cuidadosamente las zonas con tumor, marcando esas mismas áreas en el bloque de parafina, a fin de construir las matrices de tejido.

Las matrices de tejido y la IHQ se realizaron en el CIMBUC, siguiendo el siguiente procedimiento: se prepararon los bloques receptores o bloques únicamente de parafina. Seguidamente, se ubicó la serie de bloques donantes y separaron en grupos. En cada tumor se seleccionaron dos zonas diferentes en el bloque de tejido (bloque donante). Se estableció el orden de estos bloques en una planilla que sirvió después para su lectura en el microscopio. Luego, se realizó el troquelado de los bloques.

Con la aguja hueca se extrajo un cilindro de parafina del bloque receptor dejando el espacio donde se introducen los cilindros obtenidos de los bloques donantes. Con otra aguja de menor calibre se obtuvo el cilindro con el material de la zona marcada del bloque donante que se introdujo en el bloque receptor. Los cilindros fueron colocados al mismo nivel que el bloque de parafina para facilitar el corte de todos ellos. Al culminar el proceso de troquelado de todos los bloques, se llevó el nuevo bloque en la estufa a una temperatura de 45° durante 5 min para que la parafina de los cilindros y del bloque receptor se amoldaran y la superficie se alisara (Figura 1). Finalmente, se procedió a realizar la técnica de IHQ.

Inmunohistoquímica. Se utilizó el método inmunohistoquímico de la estreptavidina biotina-peroxidasa, con el sistema *Immunon de DakoCytomation*® según el protocolo indicado por la casa comercial. Luego de la desparafinación e hidratación de las muestras, la recuperación antigénica se realizó en baño de agua (*Isotemp Water Bath, modelo Isotemp 205, Fisher Scientific*®), colocando las preparaciones en vasos coplin con buffer citrato a pH 6 por 40 min, precalentado a 95-99°C. Una vez terminada la recuperación antigénica, se efectuó la incubación con el anticuerpo monoclonal primario *BRCA1* (clon MS110), previamente diluido con la solución *Van Gogh Yellow*. Las

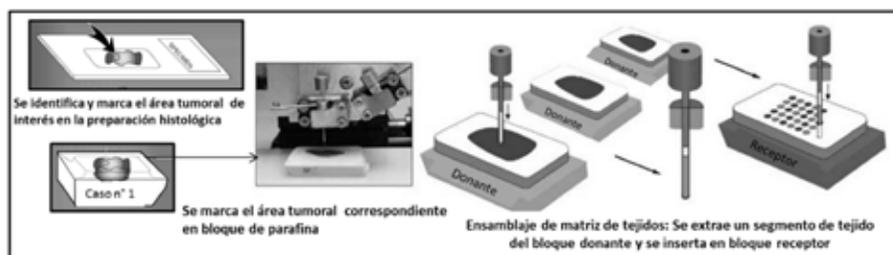


Figura 1. Representación esquemática de la construcción de matrices de tejidos.

muestras se lavaron con tampón fosfato salino y se añadió el anticuerpo secundario conjugado. Por último, el revelado de la reacción se realizó con la aplicación del cromógeno diaminobencidina durante 5 min. Finalmente, se llevó a cabo la contra tinción de las secciones tisulares con hematoxilina.

Interpretación de los resultados del estudio inmunohistoquímico. Para realizar la valoración de la expresión de *BRCA1* en tumores de ovario, se consideró los estándares establecidos en diversas publicaciones internacionales ⁽²²⁻²⁵⁾, constituyendo un resultado positivo cuando exista >10 % de inmunexpresión nuclear y refiriendo el resultado negativo cuando haya expresión en ≤10 % en los núcleos de las células tumorales. Diversos trabajos han indicado la presencia de *BRCA1* en el citoplasma. En este sentido, se considerará, de igual forma al marcaje nuclear, un resultado positivo cuando exista >10 % de inmunexpresión citoplasmática y negativo cuando ocurra expresión en ≤10 % de los citoplasmas de las células tumorales.

Con una especificidad mayor al 90 %, en la literatura se ha publicado una correlación entre la amplificación del gen *BRCA1* utilizando reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la expresión de *BRCA1* por IHQ. Asimismo, la ausencia de amplificación debido a un gen anómalo (inducido por alteración de la metilación del promotor del gen o por mutaciones) se ha relacionado con una pérdida de la expresión de la proteína utilizando el anticuerpo monoclonal *BRCA1* (clon MS110) ⁽²³⁻²⁵⁾.

Análisis estadístico. El análisis de los datos recogidos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS versión 22 (IBM *Statistical Package for Social Sciences*, Inc., Chicago, IL). Los resultados fueron expresados en frecuencias y porcentajes. Para establecer la asociación entre la expresión inmunohistoquímica de *BRCA1* y la ubicación subcelular (núcleo y citoplasma) se utilizó la prueba Chi Cuadrado, considerando

significativos valores de $P < 0,05$.

RESULTADOS

La edad media de las mujeres al momento de diagnóstico para la serie benigna fue de 43,11 años (rango de 15-79 años). Un 41 % tenía menos de 40 años y un 59 % igual o más de 40 años (Cuadro 1). Por su parte, en la serie maligna la media fue de 52,84 años (rango de 25-79 años). El 81 % de estas poseía una edad superior o igual a 40 años (Cuadro 2). En relación al subtipo histológico, el más frecuente fue el seroso para ambas series, benigna (80 %) y maligna (67 %). Alguna de las mujeres incluidas en este estudio poseían antecedentes familiares de cáncer.

La Figura 2 y 3 muestran ejemplos representativos de los patrones de expresión de *BRCA1* en matrices de tejidos y utilizando la inmunohistoquímica.

La expresión de *BRCA1* en los tumores benignos y malignos de ovario se presenta en el Cuadro 3. Más de la mitad de todos los casos benignos presentaron pérdida de la expresión del gen (59 % y 57 % de núcleo/citoplasma, respectivamente). En cambio en la serie maligna, menos de la mitad de los casos exhibieron disminución de la expresión del marcador (42 % y 47 % de núcleo/citoplasma, respectivamente).

Cabe destacar, que la intensidad de la tinción nuclear y en algunos casos citoplasmática fue homogénea y relativamente alta. Además, se observó tinción nuclear en las células del estroma y en los linfocitos de las secciones donde las células tumorales no tenían tinción para *BRCA1*, pudiéndose utilizar como control interno. Por otra parte, como se evidencia en el Cuadro 4, en 29 de 54 casos de tumores benignos (94 %), hubo una expresión nuclear y citoplasmática negativa, a su vez, en los casos malignos la negatividad en ambas localizaciones subcelulares se presentó en el 75 % de los casos, con $P < 0,001$.

Cuadro 1. Características clínico-patológicas de la serie benigna.

Variable		n (%)
Edad (años): media (rango)		43,11 (15-79)
Total de número de casos		54 (100)
Edad en años	<40	22 (41)
	≥40	32 (59)
Histología	Seroso	43 (80)
	Mucinoso	8 (15)
	Otros tipos	3 (5)
Antecedentes de familiares con cáncer (n= 48)	No	27 (56)
	Si	21 (44)
Antecedentes familiares de cáncer de mama y/u ovario (n= 21)	No	19 (92)
	Si	2 (8)
Antecedentes familiares de cáncer de mama y/u ovario (n= 2)	Primer grado	2 (100)
	Segundo grado	0 (0)

Cuadro 2. Características clínico-patológicas de la serie maligna.

Variable		n (%)
Edad (años): media (rango)		52,84 (25-79)
Total de número de casos		43 (100)
Edad en años	<40	8 (19)
	≥40	35 (81)
Histología	Seroso	29 (67)
	Mucinoso	5 (12)
	Endometroide	5 (12)
	Otros tipos	4 (9)
Antecedentes de familiares con cáncer (n= 39)	No	27 (69)
	Si	12 (31)
Antecedentes familiares de cáncer de mama y/u ovario (n= 12)	No	6 (50)
	Si	6 (50)
Antecedentes familiares de cáncer de mama y/u ovario (n= 6)	Primer grado	2 (33)
	Segundo grado	4 (67)

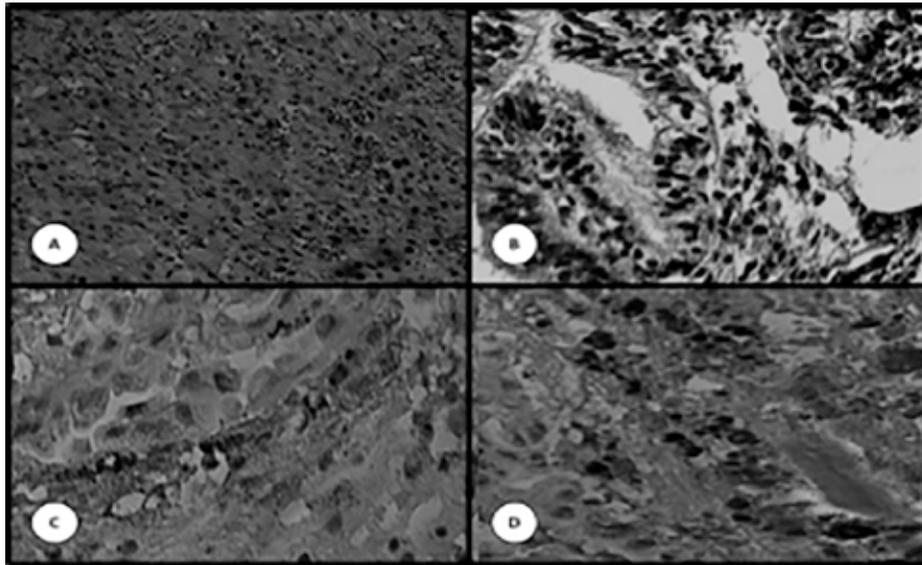


Figura 2. Expresión de BRCA1 por IHQ en matrices de tejidos. Serie benigna: (A) Citoplasma negativo, núcleo negativo. (B) Citoplasma negativo, núcleo positivo. (C) Citoplasma positivo, núcleo negativo y (D) Citoplasma positivo, núcleo positivo. Aumento original de 200x.

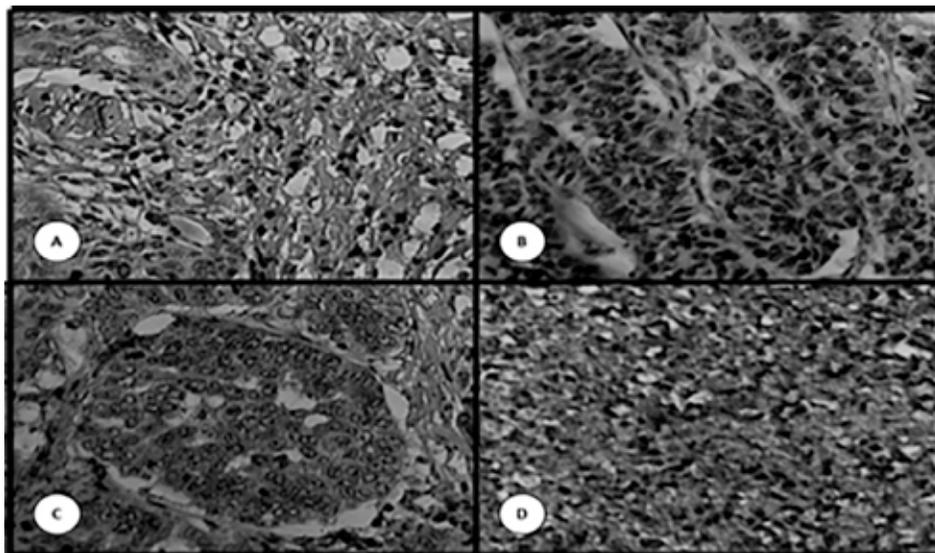


Figura 3. Expresión de BRCA1 por IHQ en matrices de tejidos. Serie maligna: (A) Citoplasma negativo, núcleo negativo. (B) Citoplasma negativo, núcleo positivo. (C) Citoplasma positivo, núcleo negativo y (D) Citoplasma positivo, núcleo positivo. Aumento original de 200x.

Cuadro 3. Expresión de *BRCA1* por inmunohistoquímica.

Serie	Resultado	[n (%)]	
		Nuclear	Citoplasmática
Benigna	Negativo	32 (59)	31 (57)
	Positivo	22 (41)	23 (43)
	Total	54 (100)	54 (100)
Maligna	Negativo	18 (42)	20 (47)
	Positivo	25 (58)	23 (53)
	Total	43 (100)	43 (100)

Cuadro 4. Relación de la localización de *BRCA1* con su expresión por inmunohistoquímica.

Serie	Localización	Resultado	[n (%)]		P
			Negativo	Positivo	
Benigna	Nuclear	Negativo	29 (94)	3 (13)	0,001
		Positivo	2 (6)	20 (87)	
		Total	31 (57)	23 (43)	
Maligna	Nuclear	Negativo	15 (75)	3 (13)	0,001
		Positivo	5 (25)	20 (87)	
		Total	20 (47)	23 (53)	

DISCUSIÓN

La detección de la disminución de la proteína *BRCA1* en tumores de ovario tiene un valor pronóstico y terapéutico para las mujeres que lo padecen, por ende, recientes investigaciones certifican la factibilidad del uso de la IHQ como un método más económico y rápido para la evaluación de la expresión de esta proteína, en comparación con las técnicas actuales de análisis del ADN ⁽²⁴⁻³⁰⁾.

En relación a las variables clínico-patológicas incluidas en este estudio, se observa que la edad media de las mujeres con tumores benignos fue de 43,11 años, mientras que para las mujeres con

diagnóstico de cáncer fue de 52,84 años. Estos hechos concuerdan con otras publicaciones en donde la media se encuentra alrededor de los 40 años para el diagnóstico de un tumor benigno y entre 50 y 70 años para tumores malignos ^(1,4). Asimismo, según Daly y cols. ⁽³⁰⁾, las neoplasias de ovario hereditarias asociadas a mutaciones en el gen *BRCA1* tienden a aparecer a una edad más temprana que el cáncer de ovario esporádico (es decir, de 10 a 15 años antes), sumado a ello existe el riesgo de padecer de otros tipo de tumores.

La frecuencia de los subtipos histológicos para ambas series fue similar a los encontrados en diversas publicaciones, en donde predominaron los tumores serosos ⁽³¹⁻³⁷⁾. Múltiples trabajos

sugieren que en el subtipo seroso se puede demostrar una mayor pérdida de expresión de *BRCA1* en comparación con los otros subtipos celulares⁽³³⁾. En contraste con estas investigaciones, en este estudio se evidenció que menos de la mitad de los casos malignos mostraron pérdida de la expresión de la proteína. En la literatura consultada, no se encontró referencias en relación con la pérdida de expresión del gen *BRCA1* en los tumores serosos de naturaleza benigna.

Los intentos de definir el significado pronóstico del estado de la mutación *BRCA1* en el cáncer de ovario han producido resultados contradictorios⁽³⁸⁻⁴¹⁾. En este trabajo, se observó una mayor pérdida de expresión en los tumores benignos con respecto a los malignos, lo que coincide con Sirisabya y col.⁽²⁹⁾, quienes no encontraron correlación entre la expresión del gen *BRCA1* y los tumores malignos. Por su parte, en otros estudios como los de Pradhatmo y cols.⁽³⁷⁾ y Werness y col.⁽⁴⁰⁾, sí encontraron una relación entre estos últimos.

Teniendo en cuenta el hecho que aún no se tienen estudios preliminares publicados en Venezuela respecto a la expresión de *BRCA1* en la población femenina venezolana, se requieren otras investigaciones con series más grandes, para llegar a conclusiones sobre su posible utilidad pronóstica y/o predictiva.

Además, con los resultados obtenidos en este estudio no se puede concluir *a priori* que la IHQ haya fallado en la detección del estado de *BRCA1*, generando posibles falsos negativos, debido a que es probable que en algunos casos la causa de la ausencia de expresión sea debida a la calidad del material histológico. Para la correcta interpretación de los resultados, debe contemplarse que se valoró por primera vez la proteína *BRCA1* en el CIMBUC, la disponibilidad de los reactivos era limitada para poder repetir las reacciones; no se contó con estudios de biología molecular para poder corroborar los

resultados de la IHQ, y en definitiva, los mismos factores que influyen en el resultado de la IHQ (fijación de la muestra, almacenamiento de las mismas, recuperación antigénica, tipo de anticuerpo, sistema de medición y variabilidad de interpretación entre los observadores), los cuales también pudieron incidir en los resultados obtenidos⁽³⁷⁻⁴⁰⁾.

En cuanto a la localización de *BRCA1*, se ha descrito que puede encontrarse tanto en el núcleo como en el citoplasma de las células epiteliales ováricas. La expresión exclusivamente nuclear podría considerarse que representa el fenotipo normal para el estado de *BRCA1*, debido a que la localización habitual de esta es el núcleo de la célula, en donde se encarga del mantenimiento de la integridad del genoma, control del ciclo celular, apoptosis y reparación del ADN^(39,42). Sin embargo, en años anteriores se creía que *BRCA1* se encontraba solamente en el núcleo y que la tinción citoplasmática era un artefacto técnico. Actualmente, se sabe que debido a las mutaciones que afectan al gen, la proteína *BRCA1* no entra al núcleo, permaneciendo en el citoplasma de la célula^(43,44).

En este estudio se encontró un porcentaje importante de expresión de la proteína tanto en el núcleo como el citoplasma, lo cual está en concordancia con algunos estudios anteriores que utilizaron la IHQ⁽⁴²⁻⁴⁶⁾. Por ejemplo, Saeed y col.⁽³⁶⁾, quienes evaluaron la especificidad y sensibilidad de la IHQ como método de cribado para la evaluación de la expresión del gen *BRCA1*, llegaron a la conclusión de que el anticuerpo monoclonal (clon MS110) era el único anticuerpo cuya positividad se correlaciona significativamente con los resultados de la PCR⁽³⁹⁾.

En la actualidad, existen posibles ventajas de este análisis en la práctica clínica, considerando que en las mujeres con cáncer, una reducción de la expresión de la proteína *BRCA1* podría estar asociada al desarrollo de cáncer de mama

bilateral y de ovario, lo cual hace necesario el monitoreo exhaustivo a fin de evitar futuras complicaciones en las mujeres ya afectadas con la enfermedad. Asimismo, la detección de una posible mutación del gen, permitiría realizar la pesquisa de alteraciones genéticas en los familiares, para la prevención en estos, contribuyendo de esta forma con la mujer y el entorno familiar que la rodea ^(32,45,46).

Finalmente, es necesario continuar investigando las estrategias dirigidas a la detección precoz de las neoplasias asociadas a los genes *BRCA*. La validación de los resultados obtenidos en el presente trabajo, requiere de estudios de biología molecular para complementar los objetivos alcanzados a través de la IHQ, lo que probablemente permitirá avanzar en el establecimiento de una conducta preventiva individualizada y aproximarnos a un diagnóstico precoz de la enfermedad.

AGRADECIMIENTOS

A todo el personal que labora en el Servicio de Anatomía Patológica del IOMPC y a la Lic. Mirlan Remanton y Mai Lyng Hung del CIMBUC, encargadas de los cortes histológicos y realización de la técnica de inmunohistoquímica, respectivamente.

REFERENCIAS

- Sarmiento F, Santillán J, Mendieta H, Hernández M. Navarra. NF- κ B e IKK asociadas con baja respuesta al tratamiento con compuestos de platino en cáncer epitelial de ovario. *Rev Med Inv.* 2014;2:174-181.
- Ministerio del Poder Popular para la Salud. Anuario de mortalidad 2012. Disponible en: http://www.mpps.gob.ve/index.php?option=com_phocadownload&view=category&id=11:anuarios-demortalidad.
- Sharma S, Shalini R, Tusha S, Neerja G, Sarla A, Basu D. Role of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in epithelial ovarian cancer in Indian population: A pilot study. *Int J Biochem Mol Biol.* 2014;5:1-10.
- Bajo J, Xercavins M, Vicens L. José María Fundamentos de Ginecología. España: Médica Panamericana; 2009.
- Jonathan S. Ginecología de Novak. 15ª edición. España: McGraw-Hill; 2013.
- Yuan-Yuan F, Fang-Fang B, Yi-Ming Z, Wu-Ping S, Chun-Yan L, Qian L, et al. Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) may affect DNA methyltransferase 1 through regulation of BRCA1 in ovarian cancer. *Am J Cancer Res.* 2015;5:1199-1206.
- Koshiyama M, Matsumura N, Konishi I. Recent concepts of ovarian carcinogenesis: Type I and Type II. *Biomed Res Int.* 2014;934261.
- Okamoto T, Mandai M, Mtsumura N, Yamaguchi K, Kondoh H, Amano Y, et al. Hepatocyte nuclear factor-1 α (HNF-1 α) promotes glucose uptake and glycolytic activity in ovarian clear cell carcinoma. *Mol Carcinog.* 2013;54:35-49.
- Lim D, Oliva E. Precursors and pathogenesis of ovarian carcinoma. *Pathology.* 2013;45:229-242.
- Chene G, Dauplat J, Radosevic-Robin N, Cayre A, Penault-Llorca F. Tu-be or not tu-be: That is the question... about serous ovarian carcinogenesis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013; 88:134-143.
- Flesken-Nikitin A, Hwang C, Cheng C, Michurina T, Enikolopov G, Nikitin A. Ovarian surface epithelium at the junction area contains a cancer-prone stem cell niche. *Nature.* 2013; 495:241-245.
- Scumaci D, Tammè L, Fiumara C, Pappaianni G, Concolino A, Leone E, et al. Plasma proteomic profiling in hereditary. Breast cancer reveals a BRCA1-specific signature: Diagnostic and functional implications. *PLoS One.* 2015;10:e0129762.
- Jiang Q, Greenberg R. Deciphering the BRCA1 Tumor suppressor network. *J Biol Chem.* 2015;17:17724-17732.
- Trainer A, Thompson E, James PA. BRCA and beyond: A genome-first approach to familial breast cancer risk assessment. *Discov Med.* 2011;12:433-443.
- Van der Groep P, Van der WE, van Diest PJ. Pathology of hereditary breast cancer. *Cell Oncol (Dordr).* 2011;34:71-88.
- Chiang H, Elledge R, Larson P, Jatoi I, Li R, Hu Y. Effects of radiation therapy on breast epithelial cells in BRCA1/2 mutation carriers. *Breast Cancer (Auckl).* 2015;9:25-29.
- Marth C, Hubalek M, Petru E, Polterauer S, Reinthaller A, Schauer C, et al. AGO Austria recommendations for genetic testing of patients with ovarian cancer.

- Wien Klin Wochenschr. 2015;127:652-654.
18. Rademakers S, Rijken P, Peeters W, Nijkamp M, Barber P, Van der Laak J, et al. Parametric mapping of immunohistochemically stained tissue sections; a method to quantify the colocalization of tumor markers. *Cell Oncol (Dordr)*. 2011;34:119-129.
 19. Prasad K, Tiwari A, Ilanthodi S, Prabhu G, Pai M. Automation of immunohistochemical evaluation in breast cancer using image analysis. *World J Clin Oncol*. 2011;2:187-194.
 20. Fernández A, Reigosa A. Clasificación molecular del cáncer de mama, obtenida a través de la técnica de hibridación in situ cromogénica (CISH). *Invest Clin*. 2013;54:406-416.
 21. Meisel J, Hyman D, Garg K, Zhou Q, Dao F, Bisogna M, et al. The performance of BRCA1 immunohistochemistry for detecting germline, somatic, and epigenetic BRCA1 loss in high-grade serous ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2014;25:2372-2378.
 22. Popovska S, Ivanov I, Dineva T, Jordanov A, Kovacheva K, Kamburova Z, et al. Morphologically and immunohistochemically based screening criteria for selection of patients with possible mutation of BRCA1 gene in primary ovarian cancer. *Akush Ginekol (Sofia)*. 2014;53:21-28.
 23. McAlpine J, Porter H, Köbel M, Nelson B, Prentice L, Kalloger S, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations correlate with TP53 abnormalities and presence of immune cell infiltrates in ovarian high-grade serous carcinoma. *Mod Pathol*. 2012;25:740-750.
 24. Lesnock J, Darcy K, Tian C, DeLoia J, Thrall M, Zahn C, et al. BRCA1 expression and improved survival in ovarian cancer patients treated with intraperitoneal cisplatin and paclitaxel: A Gynecologic Oncology Group Study. *Br J Cancer*. 2013;108:1231-1237.
 25. Carser J, Quinn J, Michie C, O'Brien J, McCluggage G, Maxwell P, et al. BRCA1 is both a prognostic and predictive biomarker of response to chemotherapy in sporadic epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2011;123:492-498.
 26. El-Aty A, El-Hafez A, El-Tantawy D, Hamdy R. No association between BRCA1 immunohistochemical expression and tumor grade, stage or overall survival in platinum-treated epithelial ovarian cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15:4275-4279.
 27. Skytte A, Waldstrøm M, Rasmussen A, Crüger D, Woodward E, Kølvrå S. Identification of BRCA1-deficient ovarian cancers. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90:593-599.
 28. Kast K, Rhiem K, Wappenschmidt B, Hahnen E, Hauke J, Bluemcke B, et al. Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer. *J Med Genet*. 2016;53:465-471.
 29. Sirisabya N, Manchana T, Termrungrueang W, Triratanachai S, Charuruks N, Tresukosol D. Prevalence of BRCA1 Expression in epithelial ovarian cancer: Immunohistochemically study. *J Med Assoc Thai*. 2007;90:9-14.
 30. Daly M, Pilarski R, Axilbund J, Berry M, Buys S, Crawford B, et al. Genetic/familial high-risk assessment: Breast and ovarian. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14:153-162.
 31. Garg K, Levine D, Olvera N, Dao F, Bisogna M, Secord A, et al. BRCA1 immunohistochemistry in a molecularly characterized cohort of ovarian high-grade serous carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2013;37:138-146.
 32. Bolton K, Chenevix-Trench G, Goh C, Sadetzki S, Ramus S, Karlan B, et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA*. 2012;307:382-390.
 33. Lorusso D, Cirillo F, Mancini M, Spatti G, Grijuela B, Ditto A, et al. The different impact of BRCA mutations on the survival of epithelial ovarian cancer patients: A retrospective single-center experience. *Oncology*. 2013;85:122-127.
 34. Lan V, Thuan T, Thu D, Uyen N, Ha N, To T. Methylation profile of BRCA, RASSF1A and ER in Vietnamese women with ovarian cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14:7713-7718.
 35. Bai X, Fu Y, Xue H, Guo K, Song Z, Yu Z, et al. BRCA1 promoter methylation in sporadic epithelial ovarian carcinoma: Association with low expression of BRCA1, improved survival and co-expression of DNA methyltransferases. *Oncol Lett*. 2014;7:1088-1096.
 36. Saeed S, Akram. Epithelial ovarian cancer: Epidemiology and clinic-pathological features. *Profesional Med J*. 2012;19:1040-1045.
 37. Pradjatmo H, Dasuki D, Anwar M, Mubarika S, Harijadi. Methylation status and immunohistochemistry of BRCA1 in epithelial ovarian cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15:9479-9485.
 38. Boyd J, Sonoda Y, Federici M, Bogomolny F, Rhei E, Maresco D, et al. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer. *JAMA*. 2000;283:2260-2265.

39. Bolton K, Chenevix-Trench G, Goh C, Sadetzki S, Ramus S, Karlan B, et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA*. 2012;307:382-390.
40. Werness B, Parvatiyar P, Ramus S, Whittemore A, Garlinghouse-Jones K, Oakley-Girvan I, et al. Ovarian carcinoma in situ with germline BRCA1 mutation and loss of heterozygosity at BRCA1 and TP53. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:1088-1091.
41. Vaz F, Machado P, Brandao R, Laranjeira C, Eugenio J, Fernandes AH, et al. Familial breast/ovarian cancer and BRCA1/2 genetic screening: The role of immunohistochemistry as an additional method in the selection of patients. *J Histochem Cytochem*. 2007;55:1105-1113.
42. Kashima K, Oite T, Aoki Y, Takakuwa K, Aida H, Nagata H, et al. Screening of BRCA1 mutation using immunohistochemical staining with C-terminal and N-terminal antibodies in familial ovarian cancers. *Jpn J Cancer Res*. 2000;91:399-409.
43. Thrall M, Gallion H, Kryscio R, Kapali M, Armstrong D, DeLoia JA. BRCA1 expression in a large series of sporadic ovarian carcinomas: A Gynecologic Oncology Group study. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16:166-171.
44. Wilson CA, Ramos L, Villaseñor MR, Anders KH, Press MF, Clarke K, et al. Localization of human BRCA1 and its loss in high-grade, non-inherited breast carcinomas. *Nat Genet*. 1999;21:236-240.
45. Swisher E, Gonzalez R, Taniguchi T, Garcia R, Walsh T, Barbara Goff B, et al. Methylation and protein expression of DNA repair genes: Association with chemotherapy exposure and survival in sporadic ovarian and peritoneal carcinomas. *Mol Cancer*. 2009;8:38-48.
46. Henderson B. The BRCA1 breast cancer suppressor: Regulation of transport, dynamics, and function at multiple subcellular locations. *Scientifica (Cairo)*. 2012;2012:796808.

TUMOR MALIGNO DE LA VAINA DEL NERVIÓ PERIFÉRICO PRIMARIO DE MAMA INFORME DE CASO UNIDAD DE MASTOLOGÍA CLÍNICA LEOPOLDO AGUERREVERE

GERARDO HERNÁNDEZ M, MARTHELENA ACOSTA, ANA K RAMÍREZ, RICARDO PAREDES H, CARMEN E MARÍN, JUAN HERNÁNDEZ R, ANA HOLLEBECQ, CLAUDIA GONZÁLEZ C

RESUMEN

Los tumores malignos de la vaina del nervio periférico representan entre 5 %-10 % del total de tumores malignos de tejidos blandos. Frecuentemente se asocian a neurofibromatosis tipo I aparecen principalmente en extremidades y tronco. En la mama, los sarcomas primarios constituyen 1 % del total de tumores malignos. **CASO CLÍNICO:** Paciente femenina de 30 años de edad con tumoración de 3 meses de evolución en mama derecha, de crecimiento rápido, sin antecedentes de neurofibromatosis. El diagnóstico en biopsia por punción fue: "hallazgos morfológicos sugestivos de lesión maligna con rasgos sarcomatosos". A la paciente se le practicó mastectomía total simple con reconstrucción del colgado miocutáneo del músculo dorsal ancho, colocación de prótesis y simetrización de mama contralateral. El diagnóstico histopatológico final basado en estudio de inmunohistoquímica fue: "tumor maligno de la vaina del nervio periférico **CONCLUSIÓN:** Son escasos los casos reportados en la literatura de primario de la mama y aún más, en ausencia de neurofibromatosis tipo 1, lo que hace especial nuestro caso. El diagnóstico de estas lesiones debe hacerse sobre la base de un amplio muestreo en el espécimen de resección completa y con el apoyo de la inmunohistoquímica.

PALABRAS CLAVE: Sarcoma, mama, tumor maligno, vaina del nervio periférico, neurofibromatosis.

SUMMARY

The malignant peripheral nerve sheath tumor represents 5 % - 10 % of all soft tissue sarcomas. They are commonly arising in association with the neurofibromatosis type I. The most common sites of origin include the extremities and the trunk. Breast primary sarcomas constitute 1 % of all mammary malignancies. **CLINICAL CASE:** A 30 year old female presented with a rapidly growing tumor in the right breast with 3 months of evolution. The histopathologic diagnostic for the ultrasound guided and core needle biopsy was: Morphological findings suggestive of malignant lesion with sarcomatoid features. A total mastectomy was performed with immediate reconstruction with a latissimus dorsi flap and symmetrization of the contralateral breast and install prosthesis. The final histopathologic diagnostic based on the immunohistochemically study concluded: Malignant peripheral nerve sheath tumor. **CONCLUSION:** There are few cases reported in the literature of the malignant peripheral nerve sheath tumor localized primary of the breast, and even more, in the absence of the neurofibromatosis type 1, what makes our clinical case special. The diagnosis of these lesions should be based on extensive sampling of the complete resection specimen and they can be supported by immunohistochemistry.

KEY WORDS: Sarcoma, breast, malignant tumor, peripheral nerve sheath, neurofibromatosis

Recibido: 10/10/2016 Revisado: 12/11/2016

Aceptado para publicación: 12/01/2017

Correspondencia: Dr. Gerardo Hernández M., Unidad de Mastología Clínica Leopoldo Aguerrevere. Tlf.

0212.9797179 E-mail: drgerher@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Los tumores de la vaina del nervio periférico son lesiones que se derivan de las células de Schwann o de las células pluripotenciales de la cresta neural ⁽¹⁾. Estos tumores corresponden un espectro de entidades clínico patológicas bien definidas que comprenden tanto tumores benignos como el Schwannoma, hasta lesiones de elevado potencial maligno como el tumor maligno de la vaina del nervio periférico (TMVNP) ⁽²⁾.

Antiguamente, según la clasificación de la WHO 2007 de los tumores del sistema nervioso, los TMVNP podían clasificarse en grado II, III o IV. Sin embargo, actualmente son incluidos dentro del capítulo de tumores de tejidos blandos en el que no se establece esa diferencia sino que se clasifican como tumores de bajo y alto grado. Ellos representan solo el 5 %-10 % del total de tumores malignos de los tejidos blandos ⁽²⁻⁴⁾. Entre un 50 %-75 % de estos tumores aparecen a partir de la transformación de un neurofibroma, frecuentemente con características plexiformes o en el contexto de una neurofibromatosis tipo I, principalmente en cabeza y cuello ^(1,2,5). Los TMVNP que aparecen de novo usualmente se observan en el tronco o las caderas, comprometiendo el nervio ciático ⁽²⁾. También se ha descrito la aparición de TMVNP asociado a tratamiento radiante ⁽⁶⁾.

En la mama, los tumores que principalmente la afectan tienen su origen en el componente epiteliode-glandular de la misma. Los sarcomas primarios de la mama son raros y constituyen no más del 1 % de todos los tumores malignos de la mama ⁽⁷⁾. Dado lo infrecuente de estas lesiones, específicamente de esta entidad en la mama, nos hemos propuesto reportar nuestro caso.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 30 años de edad

presenta una masa tumoral en mama derecha de crecimiento rápido de 3 meses de evolución, no tiene antecedentes de enfermedad de neurofibromatosis en el grupo familiar ni ella lo presenta. Al examen físico se encuentra una masa tumoral de 16 cm. En diámetro mayor, firme no adherida a la piel ubicada en unión de cuadrantes externos (Figura 1). La paciente venía con una mamografía (Figura 2) y una ecografía mamaria (Figura 3).

Se realizó biopsia por punción con aguja de corte (trucut 14G) guiada por ultrasonido, en la que se obtuvieron múltiples fragmentos de la lesión. El mayor de 1 cm de longitud por 0,2 cm de diámetro, los cuales fueron fijados en formol *buffer* al 10 % y procesados en nuestro laboratorio de patología. Se realizaron cortes histológicos seriados de 3 μ con coloración de hematoxilina-eosina y se emitió una primera impresión diagnóstica: "hallazgos morfológicos sugestivos de lesión maligna con rasgos



Figura 1. Mama derecha con masa tumoral en unión de cuadrante ínfero externo.

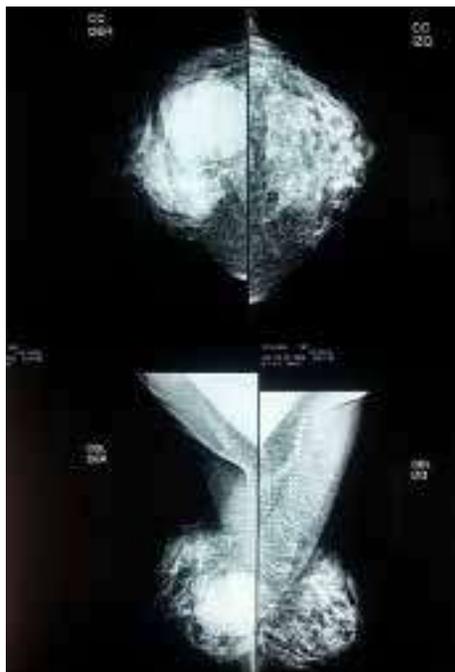


Figura 2. Mamografía fibroglandular densa en la que se observa una masa redondeada visible con bordes irregulares en cuadrante ínfero externo.

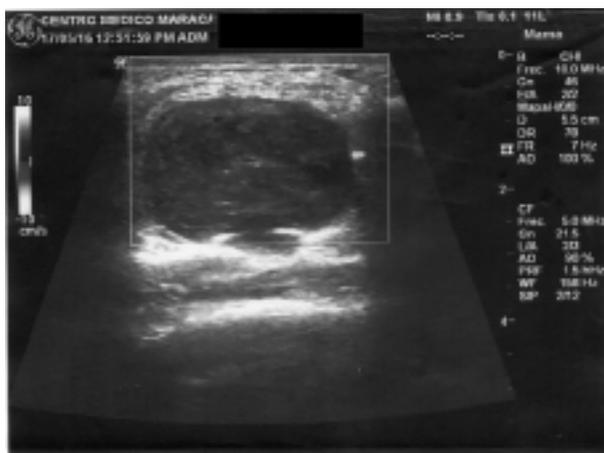


Figura 3. Mama con tejido fibro-ductal con distribución difusa, imagen nodular dominante de aspecto solido en mama derecha hipocogénica ovalada con fino septo lineal a nivel de cuadrantes ínfero externo.

sarcomatosos”, en la que se describió como una lesión constituida por células de aspecto neoplásico con núcleos pequeños, citoplasma claro y bordes citoplasmáticos indistintos, con actividad mitótica de 8 mitosis en 10 campos de mayor aumento. Dado el tamaño de la lesión y su evolución, se sugirió realizar extirpación de la misma para su completo estudio histopatológico y realización de estudio de inmunohistoquímica a fin de poder emitir un diagnóstico concluyente.

A la paciente se le realizó una mastectomía total simple con reconstrucción de un colgajo miocutáneo del músculo dorsal ancho, colocación de prótesis y simetrización de la mama contralateral. (Figura 4)



Figura 4. A: Marcaje de la paciente para practicar la mastectomía total simple y planificación de la reconstrucción B: Resultado del posoperatorio inmediato.

La pieza quirúrgica de la mastectomía total fue procesada en el laboratorio de la unidad de patología, observándose en el estudio macroscópico (Figura 5) hacia unión de cuadrantes externos y a 0,2 cm del borde de resección profundo (músculo), una lesión de aspecto tumoral de 16,5 cm x 6 cm x 5 cm, de bordes bien delimitados, pardo-amarillenta, con áreas de hemorragia, siendo el resto del tejido mamario de aspecto usual. El



Figura 5. Pieza de mastectomía total simple, tamaño tumoral: 16,3 cm. Bordes libres de tumor.

diagnóstico histopatológico fue: “sarcoma de alto grado (grado 2), según la clasificación de la Federación Francesa del Centro de Cáncer Grupo de Sarcomas”, con actividad mitótica de 20 mitosis en 10 campos de mayor aumento, presencia de necrosis en menos del 50 %, con áreas densamente celulares de células fusiformes

alternas con otras menos celulares y presencia de células epitelioides (Figura 5). Los bordes de resección de la mastectomía estuvieron libres de lesión.

Se realizó estudio de inmunohistoquímica con polímero marcado con peroxidasa conjugada al anticuerpo secundario, realizándose inmunorreacciones para los siguientes anticuerpos: vimentina, citoqueratina AE1/AE3 (CKAE1/AE3), actina músculo liso (AML), desmina, CD34, proteína S100, enolasa, receptores de estrógenos (RE), receptores de progesterona (RP) y Ki67. Utilizando controles previamente conocidos como positivos y controles internos, observándose en las células de la lesión: vimentina positiva. CD34 positivo multifocal. Proteína S100 positiva focal (Figura 6). Siendo la CKAE1/AE3, AML y desmina

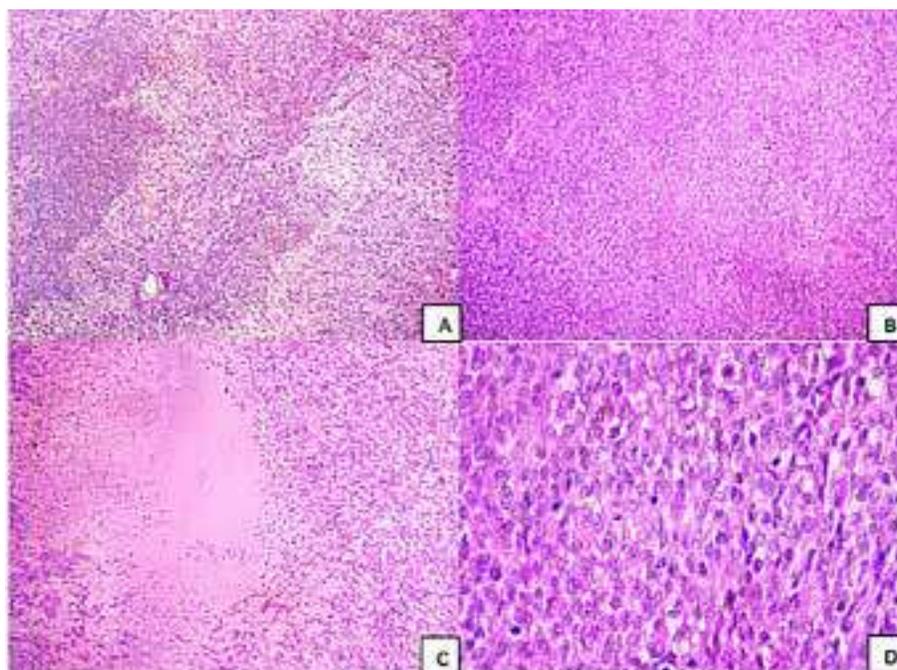


Figura 6. Microfotografías de la lesión en hematoxilina-eosina **A:** Presencia a áreas más celulares alternando con áreas menos celulares. Aumento 100 x. **B:** Áreas densamente celulares con presencia de células de aspecto epitelioides. Aumento 100 x. **C:** Áreas de necrosis con empalizada de núcleos neoplásicos. Aumento **D:** Elevada actividad mitótica. Aumento 400.

negativos en las células tumorales. El Ki67 se demostró una actividad proliferativa del tumor del 70 %. Por lo que el caso se concluyó como:

“hallazgos morfológicos e inmunohistoquímicos compatibles con TMVNP.

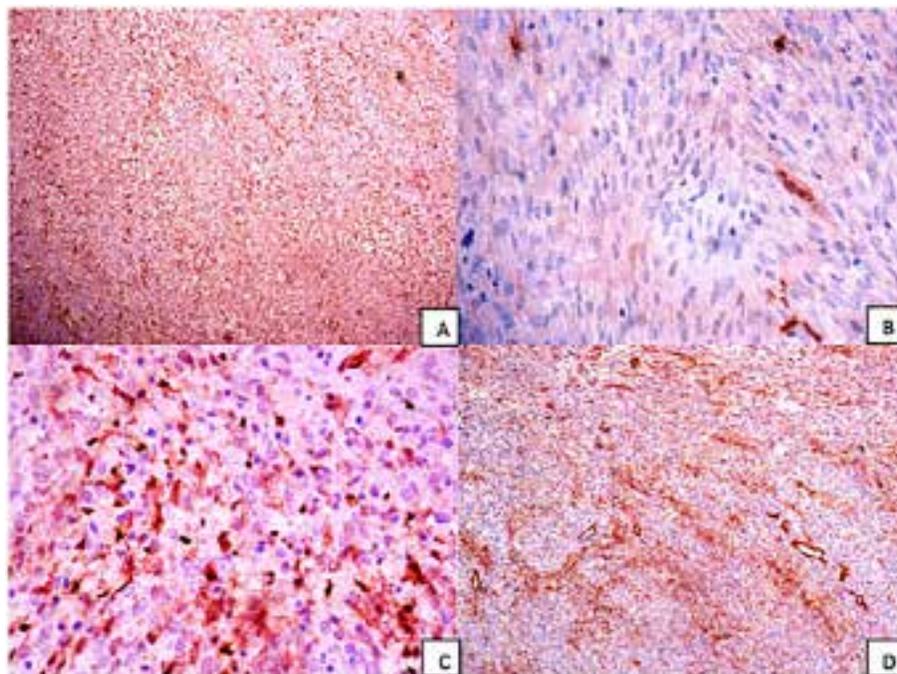


Figura 7. Microfotografías de las diferentes inmunorreacciones **A:** VIMENTINA, con marcaje citoplasmático difuso fuerte de las células neoplásicas. Aumento 100x **B:** PROTEÍNA S100 con positividad citoplasmática y nuclear en aisladas células neoplásicas. Aumento 400x **C:** ENOLASA positividad citoplasmática granular en algunas células neoplásicas. Aumento 400x. **D:** CD34 positividad multifocal de membrana citoplasmática en las células neoplásicas. Aumento 100x.

DISCUSIÓN

El término TMVNP actualmente reúne a aquellos tumores que se originan de las células que constituyen las vainas de los nervios, tales como las células de Schwann o las células perineurales y sustituye términos antiguamente utilizados como: Schwannoma maligno, neurilemmoma maligno y neurofibrosarcoma. Ellos representan entre el 5 %-10 % de todos los sarcomas de los tejidos blandos⁽²⁻⁴⁾. Su incidencia en la población general es del 0,001 %, la cual puede verse incrementada hasta en un 42 % en

aquellos pacientes con neurofibromatosis tipo 1, con mayor tendencia a la malignización de los neurofibromas de localización profunda^(8,9). La etiología de cerca del 11 % de los TMVNP se asocia al tratamiento radiante, tras la irradiación de los nervios periféricos por otra causa con un período de latencia posterior a la irradiación de entre 10 y 20 años. La edad de presentación está descrita entre los 20 a 50 años de edad y los sitios de origen más frecuentes incluyen las extremidades y el tronco, principalmente comprometiendo el nervio ciático, el plexo

braquial y el plexo sacro, con un tamaño promedio que generalmente supera los 5 cm⁽¹⁰⁾. La tasa de supervivencia descrita para estos tumores suele ser muy pobre a los 5 años⁽¹¹⁾.

El TMVNP de la mama es una lesión extremadamente rara, con muy pocos casos publicados en la literatura. El diagnóstico definitivo de esta entidad solo puede hacerse sobre la base de una adecuada interpretación de la inmunohistoquímica que se correlacione con los hallazgos morfológicos y permita hacer los diagnósticos diferenciales, entre ellos: el tumor filodes maligno, fibrosarcoma y leiomiomasarcoma⁽⁸⁾. Sin embargo, el tumor filodes maligno es una entidad bifásica con un componente estromal maligno y un componente epitelial benigno. El tumor filodes maligno exhibe los típicos espacios con forma de “hoja de helecho” revestidos por un epitelio ductal benigno, en ocasiones comprimido y colapsado por el sobre-crecimiento estromal. A diferencia de estas lesiones, el TMVNP puede exhibir ocasionales ductos mamarios que constituyen ductos “atrapados” dentro de la lesión, sin la conformación característica del componente epitelial que exhibe el tumor filodes⁽¹²⁾.

Establecer el diagnóstico diferencial entre el TMVNP, el fibrosarcoma y leiomiomasarcoma puede ser aún más retador. Porque estas lesiones están típicamente constituidas por una población fusocelular principalmente. A pesar que académicamente los tumores de origen neural se distinguen por la característica “ondulante” de su célula y el leiomiomasarcoma por tener citoplasma más eosinofílico con núcleos menos aguzados respecto al fibrosarcoma, estas entidades poseen diferentes variantes, entre ellas la presencia de células “epitelioides” que pueden oscurecer el diagnóstico morfológico.

Por otra parte, establecer el diagnóstico diferencial entre un tumor benigno de la vaina del nervio periférico (neurofibroma) y su contraparte maligna (TMVNP), puede ser complejo, porque algunos neurofibromas pueden ser bastante celulares e incluso tener ocasionales células pleomórficas. Sin embargo, el conteo mitótico en estos casos resulta

fundamental para establecer el diagnóstico ya que los TMVNP exhiben distintivamente elevada actividad mitótica⁽³⁻⁵⁾.

Para establecer de manera adecuada los diagnósticos diferenciales en estos casos es de relevante obligatoriedad realizar un amplio y exhaustivo muestreo de estas lesiones, por lo que realizar este tipo de diagnóstico en material de biopsia percutánea o incisional es limitado e impreciso, aumentando de forma importante la posibilidad de diagnóstico errado.

Desde el punto de vista inmunohistoquímico, la proteína S100 es tradicionalmente usada como el marcador más sensible para determinar el origen neural de las lesiones. Sin embargo, en los TMVNP tiene una utilidad relativamente limitada, descrita en un amplio rango entre el 50 %-90 %⁽¹³⁾, dependiendo del grado de diferenciación del tumor. Los TMVNP de alto grado pueden exhibir solo escasa y en algunos casos ninguna inmunorreactividad a este marcador^(2,14). La presencia de células epitelioides en algunos TMVNP puede condicionar una positividad en esas áreas del marcador epitelial CKAE1/AE3. El marcador mesenquimático vimentina suele ser típicamente positivo en el citoplasma de las células fusiformes⁽¹⁵⁾. Focalmente además, algunos TMVNP así como algunos neurofibromas pueden mostrar grupos celulares inmunorreactivos al CD34 indicando la heterogeneidad celular de estos tumores⁽¹⁸⁾ y la similitud sugerida por algunos autores entre los neurofibromas y los TMVNP^(17,18).

La negatividad a la desmina y a la AML descartó el origen muscular de nuestro tumor en estudio. A pesar de la posibilidad de positividad descrita al CD34 para algunos los tumores filodes^(19,20), la ausencia del patrón morfológico y la positividad focal a la proteína S100 nos permitió descartar esta posibilidad diagnóstica. Por otra parte, el diagnóstico de fibrosarcoma constituye un diagnóstico de exclusión, que no aplicó en este caso.

El tratamiento descrito para estas lesiones a pesar de la poca experiencia con ellos por lo infrecuente de su presentación es la mastectomía total seguida

de radioterapia. No se incluye dentro del protocolo la disección axilar dado que la vía de diseminación de estas lesiones es hematológico y no linfática ⁽¹¹⁾.

El TMVNP es una entidad de muy rara presentación en la mama, con muy escasos casos reportados en la literatura en dicha localización. La mayoría de los TMVNP son descritos en pacientes con neurofibromatosis tipo 1, diagnóstico que nuestra paciente no comparte. Este por tanto, constituye uno de los muy escasos casos reportados en la literatura de TMVNP de la mama en una paciente sin diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1 asociado.

REFERENCIAS

- Rodriguez FJ, Folpe AL, Giannini C, Perry A. Pathology of peripheral nerve sheath tumors: Diagnostic overview and update on selected diagnostic problems. *Acta Neuropathol.* 2012;123:295-319.
- Lois DN, Ohgaki H, Wiestler O, Cavenee W, Burger P, Jouvet A, et al. WHO Classification of tumors pathology and genetics of tumors of the nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007;114(2):97-109.
- Weiss SW, Goldblum JR. Malignant tumors of the peripheral nerves. En: Strauss M, Grey L, editores. *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors 4ª edition.* St. Louis: Mosby, Inc; 2001.p.1209-1264.
- Woo OH, Yong HS, Lee JB, Kim A, Koo BH, Kang EY. A giant malignant peripheral nerve sheath tumor of the breast: CT and pathological findings. *Br J Radiol.* 2007;80(950):e44-e47.
- Dhingra KK, Mandal S, Roy S, Khurana N. Malignant peripheral nerve sheath tumor of the breast: Case report. *World J Surg Oncol.* 2007;21(5):142.
- Baehring JM, Betensky RA, Batchelor TT. Malignant peripheral nerve sheath tumor: The clinical spectrum an outcome of treatment. *Neurology.* 2003;61(5):696-698.
- Rosen PP, editor. *Sarcoma.* Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001.
- Thanapaisal C, Koonmee S, Siritunyaporn S. Malignant peripheral nerve sheath tumor of the breast in a patient without neurofibromatosis: A case report. *J Med Assoc Thai.* 2006;89(3):377-379.
- Ferner RE, Gutmann DH. International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis. *Cancer Res.* 2002;62:1573-1577.
- Ducatman BS, Scheithauer BW, Piegras DG, Reiman HM, Ilstrup DM. Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinic pathologic study of 120 cases. *Cancer.* 1986;57:2006-2021.
- Yang JC, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, Topalian SL, DeLaney T, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol.* 1998;16:197-203.
- Yandan L, Jia Z, Jianlun L, Huawei L, Yi J, Wei W. Periductal stromal sarcoma of the breast: A case report and review of the literature. *Oncol Lett.* 2014;8(3):1181-1183.
- Stasik CJ, Tawfik O. Malignant peripheral nerve sheath tumor with rhabdomyosarcomatous differentiation (malignant triton tumor). *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130:1878-1881.
- Ramanathan RC, Thomas JM. Malignant peripheral nerve sheath tumors associated with von Recklinghausen's neurofibromatosis. *Eur J Surg Oncol.* 1999;25:190-193.
- Guo A, Liu A, Wei L, Song X. Malignant peripheral nerve sheath tumors: Differentiation patterns and immunohistochemically features - A mini review and our new findings. *J Cancer.* 2012;3:303-309.
- Hirose T, Tani T, Shimada T, Ishizawa K, Shimada S, Sano T. Immunohistochemically demonstration of EMA/Glut1-Positive perineural cells and CD34-Positive fibroblastic cells in peripheral nerve sheath tumors. *Mod Pathol.* 2003;16(4):293-298.
- Herrera GA, de Moraes HP. Neurogenic sarcomas in patients with neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease). Light, electron microscopy and immunohistochemically study. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1984;403:361-376.
- Hirose T, Hasegawa T, Kudo E, Seki K, Sano T, Hizawa K. Malignant peripheral nerve sheath tumors: An immunohistochemically study in relation to ultrastructural features. *Hum Pathol.* 1992;23:865-870.
- Aranda F, Laforga JB, Lopez JI. Phyllodes tumor of the breast. A immunohistochemically study of 28 cases with special attention to the role of myofibroblast. *Pathol Res Pract.* 1994;190:474-481.
- Auger M, Hanna W, Kahn HJ. Cystosarcoma phyllodes of the breast and its mimics. An immunohistochemically and ultrastructural study. *Arch Pathol Lab Med.* 1989;113:1231-1235.

TUMOR SÓLIDO-PSEUDOPAPILAR DE PÁNCREAS REVISIÓN DE DATOS DE 15 AÑOS

CARLOS A COELLO H, CARLOS VELANDIA Q, RAFAEL DELGADO M, ARMANDO GIL MENDOZA

SERVICIO DE VÍAS DIGESTIVAS Y PARTES BLANDAS, INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "DR LUIS RAZETTI", CENTRO MÉDICO DE CARACAS. VENEZUELA.

RESUMEN

OBJETIVO: Examinar las características clinicopatológicas y definir los efectos del tratamiento quirúrgico de los tumores sólidos-pseudopapilares del páncreas. **MÉTODO:** Estudio retrospectivo y descriptivo de los datos de pacientes con tumor sólido-pseudopapilar de páncreas entre enero 2000 y 2016. **RESULTADOS:** Cinco pacientes fueron diagnosticados con tumor sólido-pseudopapilar. El 100 % correspondieron al sexo femenino con una media de edad de 21,4 años (rango: 14-33 años). La localización más frecuente fue el cuerpo y la cola del páncreas en el 60 %, seguido de la cabeza en un 40 %, con una media de tamaño tumoral de 10,4 cm (rango: 5,7-13 cm). Al 40 % se les practicó pancreatoduodenectomía y al 60 % pancreatectomía corporocaudal. En todos los pacientes se logró una resección R0, un tumor presentó infiltración a la arteria mesentérica superior y no se encontró enfermedad metastásica. Con un seguimiento medio de 24,1 meses (1-57 meses) no se presentaron recurrencias locales o a distancia; y se registró una muerte (20 %) a los 30 días de posoperatorio. **CONCLUSIONES:** Los tumores sólidos-pseudopapilares del páncreas son una neoplasia poco frecuente con un comportamiento biológico indolente que afectan en la mayoría de los casos a mujeres jóvenes. La resección quirúrgica con márgenes negativos es el tratamiento de elección y tienen un pronóstico muy favorable.

PALABRAS CLAVE: Tumor sólido-pseudopapilar, páncreas, tumor de Frantz, tumor quístico papilar de páncreas.

SUMMARY

OBJECTIVE: Examine the clinicopathological features and define the effects of surgical treatment of the solid pseudopapilar tumor of the pancreas. **METHOD:** A retrospective, descriptive study of the data of patients with diagnostic of solid pseudopapilar tumor of the pancreas between January 2000 and 2016. **RESULTS:** Five patients were diagnosed with solid pseudopapilar tumor of the pancreas. The 100 % were female with an average age of 21.4 years old (range 14-33 years). The most common site was the body and tail of the pancreas in 60 %, followed by the head by 40 %, with a mean tumor size of 10.4 cm (range: 5.7 to 13 cm). The 40 % underwent pancreaticoduodenectomy and the 60 % distal pancreatectomy. In all of the patients R0 resection was achieved, one tumor showed infiltration to the superior mesenteric artery and no metastatic disease was found. With a mean follow up of 24.1 months (1-57 months) no local or distant recurrences were; and one death (20 %) at 30 days after the surgery was recorded. **CONCLUSIONS:** The solid pseudopapilar tumor of the pancreas is a rare malignancy with an indolent biological behavior affecting in most cases the young women. Surgical resection with negative margins is the treatment of choice and have a very favorable prognosis

KEY WORDS: Solid-pseudopapilar tumor, pancreas, Frantz's tumor, papillary cystic tumor of the pancreas.

Recibido: 27/08/2016 Revisado:15/11/2016

Acceptado para publicación:22/01/2017

Correspondencia: Dr. Carlos Coello, Servicio de Vías Digestivas. Instituto de Oncología "Dr. Luis Razetti".

Calle Real de Cotiza, San José, Caracas, Venezuela.

e-mail: drcach4@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El tumor sólido-pseudopapilar de páncreas (TSP) es una neoplasia infrecuente que corresponde a menos del 2 % de las neoplasias pancreáticas exocrinas ^(1,2). Fue descrita por primera vez en 1959 por Virginia Kneeland Frantz y muchos nombres se han usado para describir este tumor, entre los que se encuentran tumor quístico papilar, tumor sólido/papilar y tumor de Frantz. En 1996, la OMS simplifica la clasificación y nomenclatura, resultando el tumor sólido-pseudopapilar de páncreas como la terminología aceptada ^(3,4).

Hasta la fecha se conocen alrededor de 500 casos reportados en la literatura médica, de los cuales la mayoría se han identificado en los últimos 25 años gracias a la mejora de las técnicas de diagnóstico y a una descripción más detallada de sus características clínico patológicas ⁽⁵⁾.

Esta neoplasia con un bajo potencial de malignidad, afecta en más del 90 % de los casos a mujeres jóvenes entre 18 y 35 años de edad. Se presenta en la mayoría de los casos de forma asintomática, entre las manifestaciones clínicas más frecuentes se encuentran una masa abdominal de crecimiento lento asociado o no a dolor abdominal, en pacientes jóvenes sin comorbilidades.

Su patogénesis es aún desconocida, pero se piensa que existen factores genéticos y hormonales implicados, sin embargo, a pesar de su bajo potencial de malignidad y un curso natural indolente, algunos casos pueden ser localmente agresivos e infiltrantes con metástasis al hígado, pulmón y peritoneo ^(6,7).

Puede localizarse a cualquier nivel del páncreas, aunque se presenta con más frecuencia en el cuerpo/cola (64 %). En la TAC se describe como lesiones voluminosas, sólidas y quísticas, bien definida de cápsula gruesa muy vascularizada, cuyo componente quístico es

hiperdenso con presencia de áreas de hemorragia en estudios de RMN.

Histológicamente se caracteriza por a. Áreas sólidas con estructuras pseudo-papilares y pseudo-quísticas b. Presencia de una rica red microvascular, y c. Presencia de células eosinófilas PAS+, que poseen un perfil inmunohistoquímico mixto mesenquimal, endocrino y epitelial ⁽⁸⁻¹⁰⁾. Dentro de las características histopatológicas sugestivas de malignidad se encuentran: atipia celular, invasión capsular, linfovascular y perineural, metástasis ganglionar e invasión del tejido graso peripancreático, sin embargo, para la fecha no existe ningún criterio histopatológico que pudiera predecir con certeza el comportamiento biológico de este tipo de tumores, categorizándolos como un verdadero enigma quirúrgico en algunos centros ^(2,11).

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección y su pronóstico es excelente, con una supervivencia a 10 años que se aproxima al 100 % ⁽¹²⁾. Se requiere de márgenes quirúrgicos negativos (resección R0) para lograr control local, prevenir el desarrollo de metástasis, aliviar los síntomas y garantizar resultados óptimos a largo plazo. El tipo de pancreatectomía depende de la localización de la neoplasia en el páncreas y no se requiere de disección linfática debido a lo poco frecuente de las metástasis ganglionares ⁽¹³⁾.

El objetivo de este estudio es examinar las características clinicopatológicas y definir los efectos del tratamiento quirúrgico de los tumores sólidos-pseudopapilares del páncreas en el Instituto de Oncología "Dr. Luis Razetti" y del Centro Médico de Caracas entre enero 2000 y enero 2016.

MÉTODO

Se evaluaron los datos de los pacientes con tumor sólido-pseudopapilar de páncreas

entre enero 2000 y enero 2016, teniendo como fuente los datos de los archivos del Instituto de Oncología “Dr. Luis Razetti” y los de la consulta de vías digestivas del Centro Médico de Caracas del Dr. Armando Gil Mendoza. Las variables analizadas fueron las características clinicopatológicas (edad, sexo, presentación, localización, tamaño tumoral, metástasis), tipo de tratamiento quirúrgico, tasa de complicaciones, tasa de recaída locorregional y a distancia más supervivencia libre de enfermedad.

Las variables categóricas se reportan como frecuencias y porcentajes; y las variables continuas se reportaron como medias.

RESULTADOS

En el tiempo comprendido entre enero 2000 y enero 2016, se registraron 364 pacientes con tumores de páncreas de los cuales 5 pacientes (1,37 %) presentaban diagnóstico histológico de tumor sólido-pseudopapilar. El 100 % correspondieron al sexo femenino con un rango de edad que osciló entre 14 y 33 años y una media de 21,4 años. Entre las características clínicas de presentación se encontró que el síntoma más frecuente fue la epigastralgia en 4 pacientes (80 %) y un paciente (20 %) fue asintomático, diagnosticado de forma incidental.

En todas las pacientes la TAC abdominal con protocolo pancreático demostró una lesión de ocupación de espacio bien delimitada con componente sólido y quístico con realce heterogéneo posterior a la administración del contraste (Figura 1). En 2 pacientes (40 %) el tumor se localizó en la cabeza del páncreas y en los tres (60 %) restantes en cuerpo y cola. En todas las pacientes la enfermedad se encontraba localizada en el páncreas sin evidencias de enfermedad metastásica a distancia. La media de tamaño tumoral fue 10,4 cm con un rango entre 5,7 cm y 13 cm (Cuadro 1).

Con respecto al tipo de tratamiento quirúrgico realizado: a 2 pacientes (40 %) se les practicó pancreatoduodenectomía (Operación de Whipple) y a 3 pacientes (60 %) pancreatectomía corporocaudal (Figura 2). A una de las pacientes a las que se le practicó la pancreatoduodenectomía se realizó rafia de la vena mesentérica superior y colocación de prótesis vascular en la arteria mesentérica superior debido a que la lesión infiltraba dicha estructura vascular. En todas las pacientes se logró una resección R0.

La apariencia microscópica en todos los casos demostró las características típicas dadas por áreas sólidas pseudo-papilares con degeneración quística y hemorragia. En un paciente el tumor presentó comportamiento infiltrante (infiltración

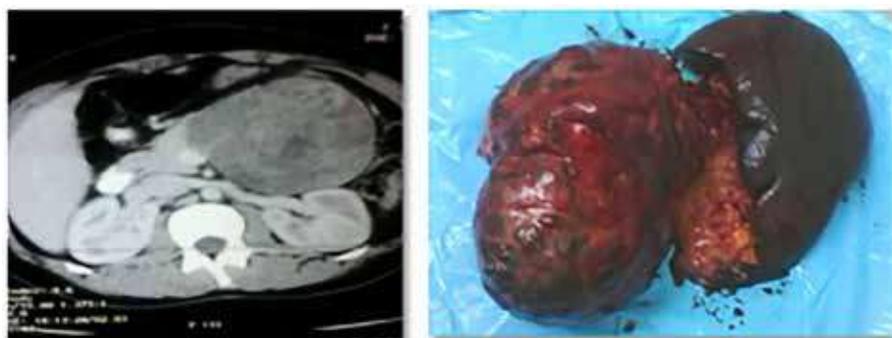


Figura 1. TAC abdominal con contraste EV de paciente con tumor sólido-pseudopapilar de cola de páncreas y espécimen quirúrgico de pancreatectomía corporocaudal.

Cuadro 1. Características clínico-patológicas de pacientes con tumor sólido -pseudopapilar de páncreas.

VARIABLES CLÍNICO-PATOLÓGICAS	NÚMERO DE PACIENTES	%
Sexo		
Masculino	0	0
Femenino	5	100
Edad (años) media	21,4	
Rango	14 - 33	
Síntomas		
Epigastralgia	4	80
Asintomático	1	20
Localización		
Cabeza	2	40
Cuerpo y cola	3	60
Tamaño tumoral (cm) media	10,4	
Rango (cm)	5,7 - 13	
Cirugía		
Pancreatoduodenectomía	2	40
Pancreatectomía corporocaudal	3	60
Seguimiento (meses) media	24,1	
Rango (meses)	1 - 57	
Mortalidad	1	20

**Figura 2.** Espécimen quirúrgico de pancreatectomía corporocaudal de paciente con tumor sólido-pseudopapilar de cola de páncreas.

de la arteria mesentérica superior) y no se encontró enfermedad metastásica.

El seguimiento medio fue de 24,1 meses con un rango entre 1 y 57 meses y ningún paciente ha presentado recurrencia local o a distancia.

Se registró una muerte (20 %) en este estudio, el cual fue la paciente en la cual se realizó la reconstrucción vascular quien desarrolló una isquémica mesentérica a los 30 días de posoperatorio.

DISCUSIÓN

Los tumores sólido-pseudopapilar de páncreas son tumores poco frecuentes, desde su primera descripción en 1959, no se han reportado para la fecha más de 500 casos, en el *MSKCC* constituye menos del 1 % de todos los tumores de páncreas tratados, reportando 24 casos en un estudio de revisión de 15 años ⁽²⁾. En nuestra revisión representa menos del 1,5 % de todas las neoplasias pancreáticas admitidas en los centros que forman parte del estudio, sin embargo, existe un aumento de su incidencia en los últimos años, debido posiblemente a una mejor comprensión de sus características clínico-patológicas y mejor conocimiento de la historia natural de estas lesiones ⁽⁵⁾.

La mayoría de estas neoplasias han sido diagnosticadas en mujeres, en nuestra serie todas las pacientes fueron de este sexo (5/5 100 %). El pico de incidencia en los estudios publicados para la actualidad ocurren en la tercera década de la vida, con una mediana de edad de 26 años registrada en dos grandes ensayos de series de casos, observamos en nuestro estudio datos similares, con una edad promedio de aparición de estas lesiones de 21 años ^(14,15).

Cuatro de los cinco pacientes de nuestra serie tenían como motivo de consulta epigastralgia, a excepción de un caso el cual se diagnosticó de manera incidental, datos que concuerdan con las revisiones publicadas donde la presentación clínica más común está caracterizada por síntomas inespecíficos, conllevando a un diagnóstico tardío con lesiones de gran volumen, esta última característica no es predictor de irresecabilidad ni de comportamiento biológico agresivo con invasión a estructuras vasculares de importancia ⁽¹⁾. En este estudio el tamaño promedio de la lesión fue de 10,4 cm la de mayor tamaño reportado fue de 13 cm y en el 60 % de los casos el tumor se ubicó en el área de cuerpo y cola. Uno de los pacientes en donde el tumor se reportó

en cabeza de páncreas presentó infiltración vascular diagnosticada en el preoperatorio, por lo que se planificó la pancreatoduodenectomía con reconstrucción vascular.

Desde el punto de vista histológico se logró observar en todos los pacientes de nuestra serie las características típicas histológicas dadas por una lesión con áreas sólidas, pseudopapilares y pseudoquísticas más presencia de una rica red vascular y hemorragia ⁽⁸⁻¹⁰⁾. No se encontró en ninguno de los casos hallazgos histológicos sugestivos de malignidad dados por atipia celular, invasión capsular, linfovascular y perineural, lo que confirma que en la mayoría de los casos estas neoplasias tienen un bajo potencial de malignidad y un curso natural indolente ⁽¹¹⁾.

El comportamiento biológico de los tumores sólido-pseudopapilar de páncreas es incierto y como ya se ha comentado los hallazgos histopatológicos fallan en predecir el comportamiento maligno de estas lesiones, siendo la cirugía con márgenes negativos (R0) la conducta oncológica indicada; casi que anecdóticamente se han reportado hasta la fecha 20 casos de enfermedad metastásica ^(15,16). No existen recomendaciones para indicar quimioterapia o radioterapia adyuvante en paciente con resecciones R0, porque el porcentaje de recaída es prácticamente nulo en las diferentes series.

Como se describe en la literatura el pronóstico de estas lesiones es excelente, posterior a la resección completa con tasas de supervivencia que se acercan al 100 %, en nuestra revisión se registró una muerte por complicaciones posoperatorias, los restante 4 casos luego de un seguimiento de 24,1 meses no se registraron signos de recaídas locoregionales ni a distancia.

Podemos concluir que el tumor sólido-pseudopapilar de páncreas es una neoplasia poco frecuente que afecta en la mayoría de los casos a mujeres jóvenes entre la segunda y tercera década de la vida. Presenta un comportamiento

biológico indolente y cuando produce síntomas estos suelen ser vagos y no específicos. La resección quirúrgica con márgenes negativos es el tratamiento de elección en todos los casos, lo cual se asocia con un pronóstico muy favorable y supervivencia a largo plazo.

REFERENCIAS

- Zinner MJ, Shurbaji MS, Cameron JL. Solid and papillary epithelial neoplasms of the pancreas. *Surgery*. 1990;108:475-480.
- Martin RC, Klimstra DS, Brennan MF, Conlon KC. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: A surgical enigma? *Ann Surg Oncol*. 2002;9:35-40.
- Frantz VK, editor. Papillary tumors of the pancreas: Benign or malignant? Tumors of the pancreas. Atlas of Tumor Pathology, 5ª edición. Washington DC, EE.UU: Armed Forces Institute of Pathology; 1959
- Kloppel G, Solcia E, Longnecker DS, Capella C, Sobin LH, editores. Histological typing of tumors of the exocrine pancreas. World Health Organization International Histological Classification of Tumors. 2ª edición. Berlin: Springer; 1996.p.120-128.
- Marrano D, Casadei R, Santini D. Tumori cistici del pancreas. Piccin Nuova Libreria, Padua, Italy, 2001.
- Papavramidis T, Papavramidis S. Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: Review of 718 patients reported in the English literature. *J Am Coll Surg*. 2005;2:965-972.
- Lee WJ, Park YT, Choi JS, Chi HS, Kim BR. Solid and papillary neoplasms of the pancreas. *Yonsei Med J*. 1996;37:131-141.
- Koshmal M, Seada LS, Jänig U, Harms D, Klöppel G. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas: Its origin revisited. *Virchows Arch*. 2000;436:473-480.
- Pettinato G, Di Vicio D, Manivel JC, Pambuccian SE, Somma P, Insabato L. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas: A neoplasm with distinct and highly characteristic cytological features. *Diagn Cytopathol*. 2002;27:325-334.
- Fernández JA. Tumores quísticos del páncreas: revisión de la literatura. *Cir Esp*. 2003; 73(5):297-308.
- Kang CM, Kim KS, Choi JS, Kim H, Lee WJ, Kim BR. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas suggesting malignant potential. *Pancreas*. 2006;32:276-280.
- Kaufman SL, Reddick RL, Stiegel M, Wild RE, Thomas ZG Jr. Papillary cystic neoplasm of the pancreas: A curable pancreatic tumor. *World J Surg*. 1986;10:851-859.
- Sakorafas GH, Smyrniotis V, Reid-Lombardo KM, Sarr MG. Primary pancreatic cystic neoplasms of the pancreas revisited. Part IV: Rare cystic neoplasms. *Surg Oncol*. 2012; 21:153-163.
- Lam KY, Lo CY, Fan ST. Pancreatic solid cystic papillary tumor: Clinic pathologic features in eight patients from Hong Kong and Review. *World J Surg*. 1999;23:1045-1050.
- Nishihara K, Nagoshi M, Tsuneyoshi M, Yamaguchi K, Hayashi I. Papillary cystic tumors of the pancreas. Assessment of their malignant potential. *Cancer*. 1993;71:82-92.
- Cappellari JO, Geisinger KR, Albertson DA, Wolfman NT, Kute TE. Malignant papillary cystic tumor of the pancreas. *Cancer*. 1990;66:193-198.

LEIOMIOMA PARARECTAL. A PROPÓSITO DE UN CASO

RAFAEL A. GONZÁLEZ O, JHONATAN R. RODRÍGUEZ R, YIHAD KHALEK M, DOMINGO VILLANI, KATHERYNE KOURY, CARMEN SALAS

SERVICIO DE MELANOMA, SARCOMAS Y TUMORES DE PARTES BLANDAS DEL SERVICIO ONCOLÓGICO HOSPITALARIO DEL INSTITUTO VENEZOLANO DE LOS SEGUROS SOCIALES

RESUMEN

OBJETIVO: Los leiomiomas rectales son lesiones muy infrecuentes. Se estima la existencia de 1 leiomioma por cada 2 000 tumores rectales. El 50 % de las lesiones aparecen a nivel intra-luminal en el recto, el 30 % extra-rectales, el 10 % extra e intra-luminales y el 10 % restante intramurales. El tratamiento es quirúrgico. **CASO CLÍNICO:** Se presenta el caso de un paciente masculino de 59 años de edad, quien presenta alteración del patrón evacuatorio y proctalgia. Se solicitan estudios de imágenes con evidencia de tumor pélvico, localización en el espacio recto-vesical. Se le practica biopsia transrectal con reporte de liposarcoma, por lo que se decide llevar a mesa operatoria donde se evidencia lesión pélvica que involucra recto superior de forma circunferencial por lo que se realiza resección anterior de recto + coloproctoanastomosis. Reporte histopatológico definitivo lo concluye como leiomioma. **CONCLUSIÓN:** Los leiomiomas para-rectales son neoplasias de muy baja incidencia, y mayor aún su presentación en recto. El tratamiento de elección es quirúrgico, con tasas de recidiva alrededor del 40 %, y cuándo éstas se presentan en forma de leiomiosarcoma, de ahí la importancia de resección R0 y correcto seguimiento.

PALABRAS CLAVE: Leiomioma, para-rectal, tumor, **pélvico**, cirugía

SUMMARY

OBJECTIVE: The para rectal leiomyomas are rare tumors. It is been estimated of 1 leiomyoma per 2 000 rectal tumors. In 50 % of these cases occurs inside of the rectum, 30 % outside of the rectum, 10 % both, inside and outside, and 10 % within the rectum wall. The preferential treatment is surgical. **CASE REPORT:** We view a 59 years old male patient, with bow movements alteration and pelvic pain. The radiological studies practice to him show a pelvic tumor between the rectum and the urinary bladder. The transrectal biopsy reports a liposarcoma, and we program to him a surgical intervention, the surgery results showing: A pelvic tumor that involves the superior rectum and the anterior rectal in circumferential form for this reason we realized resection + coloprocto anastomosis. The definitive biopsy concludes as a leiomyoma. **CONCLUSION:** The para rectal leiomyomas are rare benign tumors, with even lower rectal location. The surgical treatment is the gold standard, and has a 40 % of recurrence, and when its presents is in a leiomiosarcoma form, that's it is why is important to achieve R0 resection for a proper follow up.

KEY WORDS: Para-rectal, leiomyoma, pelvic, tumor, surgery.

Recibido: 17/12/2016 Revisado:08/02/2017

Aceptado para publicación: 12/03/2017

Correspondencia: Dr. Rafael González. Servicio Oncológico Hospitalario IVSS, Tel: 0414-3185624. E-mail: rafaelgonzalezrago@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Los leiomiomas rectales son lesiones muy infrecuentes. Se deriva de las fibras musculares lisas y se desarrolla en aquellas regiones donde están presentes. Se estima la existencia de 1 leiomioma por cada 2 000 tumores rectales ⁽¹⁾.

Virchow describió por primera vez el leiomioma en 1854, definiéndolo como un tumor de origen mesenquimal, con un comportamiento benigno, desarrollado a expensas de las fibras musculares lisas ⁽²⁾.

Representa aproximadamente el 3,8 % de todos los tumores de tejidos blandos benignos y su patogenia sigue siendo controvertida al día de hoy.

El segmento más afectado del tubo digestivo es el estómago y con menor frecuencia colon y recto. La localización ano-rectal se presenta en un porcentaje menor al 0,1 %, considerándose una entidad extraordinaria. El 50 % de las lesiones aparecen a nivel intraluminal en el recto, el 30 % extra-rectales, el 10 % extra e intra-luminales y el 10 % restante intra-murales ⁽³⁾.

El objetivo de esta investigación, es presentar un caso clínico poco frecuente, de manejo difícil y realizar la revisión de la bibliografía actual.

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente masculino de 59 años de edad, quien refiere inicio de enfermedad actual hace aproximadamente un año caracterizado por dolor pélvico inespecífico, concomitante trastorno del patrón evacuatorio dado por estreñimiento, por lo que acude a facultativo quien solicita estudios de imágenes y en vista de resultados refiere a este centro.

Antecedentes personales

a. Médicos: niega HTA, niega DM, niega AB, niega alergia a medicamentos.

b. Quirúrgicos:

a. Biopsia de lesión ocupante de espacio retrovesical + colocación de catéter doble J izquierdo.

c. Psicobiológicos

a. Tabáquicos: niega.

b. OH: niega.

c. Ilícitas: niega.

Examen físico: sin alteraciones.

Endoscopia digestiva superior 08-04-16

- Hernia hiatal
- Compresión extrínseca en cuerpo bajo y antro
- Compresión extrínseca en segunda porción de duodeno

Endoscopia digestiva inferior 08-04-16

- Normal
- **Biopsia N° 7751-15: transrectal**
- Fragmentos de tejido fibroconectivo vascular, adiposo, típicos.
- Escasas células uroteliales del epitelio de revestimiento, reactivos
- Informe adicional de biopsia N°7751-15
- Hallazgos histológicos compatibles con liposarcoma.
 - Índice mitótico bajo
 - Presencia de lipoblastos
 - Fibrosis moderada

Imaginología

- **Ecosonograma abdominal** 14-04-15
- Hígado de aspecto normal sin evidencia de lesión focal.
- Hidroureteronefrosis izquierda.
- Resto del estudio normal.
- **Tomografía axial computarizada simple de abdomen y pelvis** 25-03-15
- Hallazgos
- Vejiga con poco contenido de orina, observando hacia su pared posterior una masa de contornos irregulares, densidad heterogénea que va desde 9 hasta 53 UH y mide 58 mm x 51 mm x 44 mm, encontrándose en íntimo contacto con la pared anterior de la ampolla rectal, la cual pudiera corresponder

con lesión tumoral de vejiga que infiltra recto o de este que toma vejiga.

- En la porción baja de la ampolla rectal se observa una imagen mamelonante que crece hacia su luz partiendo de su pared anterior y mide 26 mm x 23 mm, con una intensidad que va desde 12-44 UH.
- Se observa reducción del espacio retro-rectal e impresiona infiltración de la grasa perirrectal y fosa isquiorectal.

Conclusión

- LOE de vejiga que infiltra recto o de recto que infiltra vejiga.
- Descartar pólipo rectal
- Descartar infiltración perirrectal

Intervención quirúrgica 19-02-16: laparotomía exploradora + resección anterior baja + coloprocto anastomosis término-terminal

Hallazgos

- Lesión pélvica de 10 cm x 10 cm, que involucra recto superior en toda su circunferencia, firmemente adherida a cara posterior de vejiga.
- Adenopatía ilíaca izquierda.

Biopsia definitiva N° 1186-1192-16

- 1186-16: anterosuperior de vejiga
 - No se observa lesión tumoral.
- 1187-16: Peritoneo vesical
 - No se observa lesión tumoral
- 1188-16: fondo de saco
 - No se observa lesión tumoral
- 1189-16: ganglio ilíaco izquierdo
 - 2 ganglios con hiperplasia folicular reactiva
- 1190-16: meso sigmoides
 - No se observa lesión tumoral
- 1191-16: tumor pélvico
 - Lesión mesenquimática de patrón fusocelular, histológicamente benigno
 - Necrosis ausente
 - Actividad mitótica: 0 mitosis en 10 campos de 40 X

- Embolismo tumoral vascular ausente
- Tamaño de la lesión 4,5 cm x 2,9 cm
 - NOTA: leiomioma
- 1192-16: mucosa de recto inferior
 - No se observa lesión tumoral

Diagnóstico definitivo: leiomioma de recto

Paciente quien presenta evolución clínica tórpida, con dolor abdominal, signos de irritación peritoneal y gasto de aspecto intestinal a través de drenaje tipo Blake, por lo que se plantea dehiscencia de anastomosis, decidiéndose re-intervención quirúrgica, hallándose defecto de 1 cm en cara anterior de colo-procto anastomosis, y se realiza rafia de la misma + colostomía en asa de protección. Posteriormente evoluciona de forma satisfactoria y se egresa.

DISCUSIÓN

El leiomioma es un tumor benigno, formado principalmente por haces desordenados de músculo liso, con fibras morfológicamente más grandes y abundante cromatina, revestido por tejido conectivo sano ⁽¹⁾.

Se estima la existencia de 1 leiomioma por cada 2 000 tumores rectales ⁽¹⁾.

Representa aproximadamente el 3,8 % de todos los tumores de tejidos blandos benignos y su patogenia sigue siendo controvertida al día de hoy ⁽²⁾.

Virchow describió por primera vez el leiomioma en 1854, definiéndolo como un tumor de origen mesenquimal, con un comportamiento benigno, desarrollado a expensas de las fibras musculares lisas ⁽¹⁾.

La incidencia máxima es entre la 4ª y 6ª década de la vida, siendo la distribución por géneros semejante ⁽²⁾.

El 50 % de las lesiones aparecen a nivel intraluminal en el recto, el 30 % extra-rectales, el 10 % extra e intra-luminales y el 10 % restante intra-murales ⁽³⁾.

Se clasifican como somáticos y retroperitoneales. Los primeros afectan por igual a hombres y mujeres, con predilección por las extremidades, con mayor frecuencia en el muslo; los retroperitoneales afectan con mayor frecuencia a mujeres durante el período perimenopáxico, localizándose a nivel del retroperitoneo y estructuras pélvicas ⁽⁴⁾.

Desde el punto de vista histopatológico son tumores sólidos, consistencia elástica por estar formado de músculo liso y colágeno, bien definidos, con una superficie lisa, rodeado de tejido fibroso pseudocapsular, color blanco-nacarado, blanco-grisáceo o rojizo al corte, dependiendo de la vascularización que presenten, sin degeneración quística o necrosis y microscópicamente están constituidos por fascículos o bandas de células de músculo liso entrelazadas y dispuestas en palizadas. Dentro de la misma lesión se pueden observar áreas de edema con incremento de la celularidad, atipia celular y nuclear y figuras mitóticas escasas o ausentes, patrones de células epiteloides y de células claras ^(4,5).

Se clasifica en 2 variantes: superficial y profundo. Uno de los ejemplos mejor conocidos dentro de la variante superficial es el angioleiomioma genital femenino. El leiomioma profundo, descrito por Kilpatrick y Billings, se clasifica a su vez, en una variante somática y otra retroperitoneal. A diferencia de los leiomiomas de tipo somático, el 20 % de los retroperitoneales muestran bajos niveles de actividad mitótica. Los leiomiomas de variante superficial suelen afectar con mayor frecuencia a las extremidades y afectan a ambos sexos, mientras que la variante retroperitoneal tiene lugar a nivel pélvico en mujeres posmenopáusicas ⁽⁵⁾.

El segmento más afectado del tubo digestivo es el estómago y con menor frecuencia colon y recto. La localización ano-rectal se presenta en un porcentaje menor al 0,1 %, considerándose una entidad extraordinaria ⁽²⁾.

La sintomatología depende del tamaño y de la localización. Los síntomas más frecuentes son la proctalgiya, alteraciones del tránsito intestinal, rectorragia, tenesmo rectal ⁽³⁾.

En vista de que la sintomatología es variable, y depende básicamente de la localización y tamaño de la lesión, los estudios de imagen cobran gran valor para establecer así la estadificación preoperatoria, sumado a los estudios endoscópicos.

El tratamiento de elección es la resección completa de la lesión. En el caso de los tumores intra-rectales de fácil acceso pueden resecarse por vía transanal. En aquellos casos en que el tamaño del tumor o la afección de la pared no permitan una resección local, se opta por la resección anterior baja o la resección abdominoperineal. Deberá plantearse otro abordaje, como el transperineal, el pararectal o el transvaginal, cuando sean de localización extra-rectal ⁽⁵⁾.

Los leiomiomas recidivan hasta en un 40 % de los casos, y de estos un 10 % recidiva como leiomiomasarcoma, lo cual parece estar en relación con resecciones incompletas o un tamaño superior a los 5 cm. Después de una resección transanal, para-rectal o transvaginal, la recurrencia con transformación maligna se ha descrito en el rango de 9 meses a 9,5 años. Por lo tanto el seguimiento es necesario, porque las recurrencias a largo plazo parecen ser también posible en los casos de lesiones de bajo grado, el comportamiento biológico también varía con la localización, los tumores de colon generalmente son menos agresivos en comparación con los de recto, porque estos últimos manifiestan mayor tasa de recurrencia y difusión, incluso después de la resección amplia ⁽⁶⁾.

El leiomioma para-rectal es una neoplasia benigna, de muy baja incidencia, alrededor de 1 caso por cada 2 000 tumores en dicha región. Representando aproximadamente el 3,8 % de todos los tumores de tejidos blandos benignos.

La localización más frecuente del leiomioma

dentro del sistema digestivo es el estómago, y en menor frecuencia en colon y recto, siendo en este último una entidad extraordinario, con incidencia menor al 0,1 %.

La sintomatología depende del tamaño y de la localización. Los síntomas más frecuentes son la proctalgia, alteraciones del tránsito intestinal, rectorragia, tenesmo rectal.

Desde el punto de vista imaginológico, tanto tomografía axial computarizada como resonancia magnética nuclear, son indistinguibles de otras lesiones, y cuando su localización es intraluminal, las biopsias preoperatorias no son concluyentes hasta en un 80 % de los casos.

El tratamiento estándar para esta patología es quirúrgico mediante resección completa de la lesión, y la vía de abordaje dependerá de su tamaño y localización.

A pesar de que se trata de una lesión histológicamente benigno, exhibe comportamiento biológico variable, con tasas de recidivas hasta de un 40 %, y cuando éstas se presentan son en forma de leiomiosarcoma, incluso hasta 9 años después de sus resección. De ahí la importancia de lograr una resección completa con márgenes libres y seguimiento a largo plazo.

REFERENCIAS

1. De Palma GD, Rega M, Masone S, Siciliano S, Persico M, Salvatori F, et al. Lower gastrointestinal bleeding secondary to a rectal leiomyoma. *World J Gastroenterol.* 2009;15(14):1769-1770.
2. Núñez Martínez O, Salinas Moreno S, Manceñido Marcos N, Pajares Villarroya R, Erdozaín Sosa JC. Rectal leiomioma: Endoscopic resection. *Gastroenterol Hepatol.* 2012;35(5):373-375.
3. Miettinen M, Furlong M, Sarlomo-Rikala M, Burke A, Sobin LH, Lasto J. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomiosarcoma in the rectum and anus: A clinic pathologic, immunohistochemically, and molecular genetic study of 144 cases. *AM J Surg Pathol.* 2001;25:1121-1133.
4. David SS, Samuel JJ. Pedunculated extra luminal leiomyoma of the sigmoid colon. *J Gastroenterol Hepatol.* 1996;11:299-300.
5. Uzcátegui Y, Rodríguez A, Flores L, Colina R, Arcos H, Ruiz G, et al. Leiomioma perianal. Reporte de un caso. *Avances en Biomedicina.* 2014;3(2):93-97.
6. Kusminsky RE, Bailey W. Leiomyomas of the rectum and anal: Report of six cases and review of the literature. *Dis Colon Rectum.* 1977;20:580-599.

CONSENSO DE DETECCIÓN TEMPRANA DE CÁNCER DE MAMA. PESQUISA OPORTUNISTA. PESQUISA EN CÁNCER DE MAMA

JOSEPMILLY PEÑA COLMENARES¹, JORGE PÉREZ², JEMCY JAHON², JOSÉ MUÑOZ¹, EDUARDO UNDRER³, GINO BIANCHI⁴, ENRIQUE LÓPEZ⁴, GERARDO HERNÁNDEZ¹, VÍCTOR ACOSTA¹, LEOPOLDO MORENO¹, RICARDO PAREDES¹, ÁLVARO GÓMEZ¹, ALBERTO CONTRERAS¹, RICARDO RAVELO¹, JUAN CARLOS RODRÍGUEZ¹, JESÚS LASTRA¹, CARLOS NÚÑEZ¹, CÉSAR PACHECO¹, ADRIANA PIZARRO², JUAN CARLOS POZO⁵, FELIPE SALDIVIA¹, CARMEN GARCÍA⁶, ANTONIETA PORCO⁷, MARÍA INÉS ATTIANESE², JOSEFINA ROSALES², ITALA LONGOBARDI², JOSEFINA LAMAS², CAREN GONZÁLEZ², PATRICIA GONZÁLEZ², LUIS CAPOTE¹, HUMBERTO LÓPEZ⁵, ALEJANDRO BRICEÑO¹, LIVIA CASTILLO¹, ADRIANA PESCIFELTRI¹, JAVIER SOTELDO⁵, LUIS VÁSQUEZ¹

¹CIRUJANO ONCÓLOGO MASTÓLOGO, ²MÉDICO RADÍOLOGO IMAGINÓLOGO MASTÓLOGO, ³ONCÓLOGO MÉDICO, ⁴ANATOMOPATÓLOGO, ⁵CIRUJANO GENERAL, ⁶MÉDICO GENETISTA, ⁷BIÓLOGO

INTRODUCCIÓN

La Sociedad Venezolana de Mastología se reunió en el Salón Dra. Greta de Acquatella del Banco de Droga Antineoplásica (BADAN) el 3 de junio de 2016, con la finalidad de realizar el décimo (10^o) Consenso de pesquisa oportunista y detección temprana de cáncer de mama, en vista de la necesidad de establecer: ¿cuál es la edad para comenzar la pesquisa mamaria?, ¿cómo se deben evaluar pacientes con mamas densas?, ¿cuál es el papel que se debe manejar partiendo de la premisa de que existen lesiones que nunca van a ser diagnosticadas o van a progresar?, ¿cuándo debe iniciarse una pesquisa?, ¿cuándo se sobreponen los beneficios sobre los llamados riesgos, que incluyen sobre-diagnósticos y falsos negativos? Estas son tan solo algunas de las muchas interrogantes que nos planteamos

durante este Consenso, recordando una vez más que la pesquisa debe formar parte de las políticas públicas del Estado en esta materia, las cuales hasta la presente fecha resultan inexistentes. Por esa razón el Consenso, insistimos, tuvo como objetivo la pesquisa oportunista; en el desarrollo del mismo participó un selecto grupo multidisciplinario de especialistas, de las diferentes entidades federales, adscritos a establecimientos sanitarios públicos y privados (hospitales, clínicas y unidades de mama), además de representantes del MPPS y de la Sociedad Anticancerosa. Lamentablemente por razones de tiempo, distancia, límite de personas, no estuvieron todos los que hubiésemos querido.

Por otro lado, cabe destacar que la diversidad de conceptos, así como la gran cantidad de publicaciones internacionales aparecidas en los últimos cinco años, nos sirvió de base para tratar de unificar pautas consensuales sobre la pesquisa y de adaptarlas a la situación país, con la finalidad de ofrecer a nuestros médicos y pacientes una guía para el diagnóstico precoz de las lesiones malignas de la mama y realizar una pesquisa oportunista y eficaz. Es propicia la oportunidad

Recibido: 10/02/2017 Revisado: 27/02/2017

Aceptado para publicación: 15/03/2017

Correspondencia: Sociedad Venezolana de Mastología.
Tel:+582129798635. Email:svmastologia@gmail.com

para agradecer a la Sociedad Venezolana de Oncología, y en especial a la Dra. Ingrid Nass de Ledo, por orientarnos en los lineamientos metodológicos para la realización del Consenso.

RESULTADOS DEL TRABAJO CONSENSUADO DE LAS DISTINTAS MESAS.

MESA 1. GRUPOS DE RIESGO

El cáncer de mama (CM) ocupa el primer lugar como causa de mortalidad e incidencia a nivel mundial, al igual que en nuestro país desde el año 2009, por lo que constituye un problema de salud pública y al revestir tal carácter requiere la identificación de los factores de riesgo, a fin de ampliar el campo de acción sobre los diferentes niveles de prevención, primaria, secundaria y terciaria.

Se define riesgo como la probabilidad que ocurra un suceso/evento no deseado o nocivo y se puede expresar como riesgo absoluto (RA) o riesgo relativo (RR).

Riesgo absoluto: expresa la posibilidad de que una persona desarrolle la enfermedad en un determinado período, que puede definirse para un período de años, o como riesgo acumulado vital.

Riesgo relativo: expresa la relación de la tasa de incidencia de una enfermedad en una población o grupo expuesto a determinado factor de riesgo, respecto a la incidencia en la población no expuesta.

Se define como **factor de riesgo** a todo elemento que aumente la probabilidad de padecer una enfermedad y la prevención del cáncer comprende cualquier acción destinada a reducir el riesgo de desarrollo del mismo.

Para el cáncer de mama se reconocen dentro de los factores de riesgo:

1. Edad mayor de 40 años.
2. Antecedentes familiares o personales de

cáncer de mama.

3. Menarquía precoz y/o menopausia tardía.
4. Nuliparidad o paridad tardía.
5. Factores hormonales, especialmente la administración de hormonas exógenas
6. Enfermedades mamarias de tipo proliferativas.
7. Densidad mamaria. Epidemiológicamente, el riesgo de desarrollar cáncer de mama es significativamente mayor en aquellas mujeres con elevada densidad mamaria ⁽¹⁾
8. Dietas ricas en grasas saturadas.
9. Obesidad.
10. Sedentarismo ⁽²⁻⁴⁾

A. ¿CÓMO SE CALCULA EL RIESGO?

La evaluación del riesgo es el proceso de identificación de los factores que contribuyen a que aparezca la enfermedad y el cálculo de la probabilidad. Puede ser cualitativa, si solo se identifica la presencia de los factores de riesgo y entonces el cálculo se expresa en categorías riesgo, o cuantitativa si se mide la contribución precisa de cada factor y se expresa en forma numérica.

La importancia del cálculo del riesgo es que permite a los particulares y al estado, en función de su estimación, definir conductas de prevención primaria y secundaria, en la población general y la población expuesta, modificación del estilo de vida, políticas educativas, planes de pesquisa, inversión en equipos y personal para diagnóstico precoz, investigación, ensayos, estudios poblacionales, entre otros.

Las recomendaciones generales para calcular el riesgo especialmente en el caso de pacientes con alto riesgo, se deben basar en perfiles individualizados. Lo ideal es que el riesgo de cada mujer se cuantifique en términos de probabilidad de desarrollo la enfermedad en un período determinado.

Cuando se trate de mujeres de **alto riesgo** deben utilizarse modelos de riesgo que constituyen

una herramienta clínica, la cual complementa la evaluación integral como el *GAIL*, *CLAUS*, *TYRER- CUZICK*, *BRCAPRO*, aunque resulta poco práctico para el oncólogo, debemos disponer de una consulta y un consejo genético que consiste en el proceso por el cual se **INFORMA** a la persona del riesgo de padecer cáncer, de las posibilidades de transmitirlo a las siguientes generaciones, así como psicológicamente ⁽⁵⁻¹⁰⁾.

Podemos resumir esto último precisando que el consejo genético es indispensable para la evaluación de riesgo, beneficios y limitaciones antes de decidir un test genético ⁽⁵⁻⁹⁾.

Los modelos más utilizados son el *GAIL* y el *CLAUS* pero no son indicadores absolutos de que se desarrollará un cáncer de mama, en contraste con los modelos que se utilizan para predecir la probabilidad de mutaciones del *BRCA1* y *BRCA2* en pacientes o familia como el *MYRIAD*, *COUCH*, *BRCAPRO*.

B. DEFINICIÓN DE LOS DE RIESGO PROMEDIO, INTERMEDIO, AUMENTADO.

El cáncer de mama siempre ha sido considerado como una enfermedad multifactorial. Existen factores de riesgo que no pueden modificarse como son el sexo y la edad, menarquía temprana (< 10 años) y menopausia tardía (> 55 años) y otros modificables como el alcohol, la dieta rica en grasas y la obesidad sobre todo cuando nos referimos a mujeres posmenopáusicas donde la síntesis de estrógenos es secundaria a la conversión de andrógenos, recomendando mantener un peso ideal e índice de masa corporal entre (19 %-25 %) ⁽¹¹⁻¹⁴⁾. Recordemos que la carcinogénesis resulta de una compleja combinación de factores entre el genoma y el huésped y la respuesta del cuerpo al DNA y daño celular.

Cuando hablamos de riesgo se identifican: riesgo promedio, riesgo intermedio y alto riesgo.

- Riesgo promedio alude al caso de aquella mujer que tenga factores que no aumenten

más de 1,5 de riesgo relativo ^(14,15).

- Riesgo intermedio alude a aquella mujer con riesgo de Gail > 1,66 ⁽¹²⁾
- Alto riesgo ⁽¹²⁾ alude a aquella mujer que tenga:
 1. Riesgo individual alto respecto a la población en general. (Test de riesgo)
 2. Cáncer de mama hereditario.
 3. Pacientes portadora de mutaciones del *BRCA1* y *BRCA2*. ⁽¹⁶⁻²⁰⁾
 4. Lesiones histológicas de alto riesgo: hiperplasia atípica, CDIS, CLIS.
 5. Que hayan recibido radioterapia externa al tórax entre los 10 y 30 años.
 6. Cáncer de mama bilateral diagnosticado a edad joven.
 7. Cáncer de mama en pacientes masculinos.
 8. Herencia judía Askenazi.
 9. Cáncer de mama con fenotipo tumoral triple negativo ⁽⁸⁾.
 10. Específicas de síndrome (asociadas a otros tumores).

C. DETECCIÓN TEMPRANA EN MUJERES

La mamografía ha resultado ser la mejor herramienta para el diagnóstico de cáncer de mama precoz, pero en Venezuela no existen campañas de pesquisa poblacional. La pesquisa oportunista debe ser adaptada a las características propias de nuestra población. Sin embargo, después de horas de discusión acerca del inicio de la pesquisa oportunista con mamografía, no se logró un consenso acerca de la edad de inicio, pues según el criterio de la mitad de los especialistas presentes la pesquisa oportunista debe comenzar a partir de los treinta y cinco (35) años, con controles anuales, todo ello en base a nuestras características poblacionales y a la experiencia de los participantes.

La otra mitad fue partidaria de que debía iniciarse a los cuarenta (40) años ⁽²¹⁻²³⁾. Por lo que queda a criterio médico empezar entre los

treinta y cinco (35) o a partir de los cuarenta (40) años, en ambos casos con controles anuales. Pero en lo que sí todos los participantes estuvimos de acuerdo, fue en que a partir de los cuarenta (40) años los controles deben ser anuales.

La mamografía a edades más tempranas va a depender al cálculo de riesgo individualizado en pacientes de alto riesgo.

C. DETECCIÓN TEMPRANA EN MUJERES MAYORES 75 AÑOS

La mayoría de los estudios reportan que la pesquisa debe realizarse hasta los 75 años, tanto el equipo preventivo del *Task Force* como el de *Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET)* sugieren que las mujeres que tengan comorbilidades moderadas a severas (EPBOC, DM, IM, etc.) y su expectativa de vida sea menor es improbable su beneficio con la mamografía de pesquisa. A pesar que los programas de pesquisa de Europa y América excluyen a las mujeres mayores de setenta y cinco (75) años, en nuestra población se plantea que la pesquisa en mujeres de esa edad se realice cada dos años, si es su deseo y por supuesto si tiene comorbilidades leves ⁽²¹⁾.

D. PESQUISA SELECTIVA EN HOMBRES DE ALTO RIESGO. ¿PERTINENTE?

Los hombres que sean catalogados de alto riesgo, o que pertenezcan a una familia con detección del *BRCA 1* o *2*; o con antecedentes familiares en primer grado con cáncer de mama, cáncer de ovario, o dos familiares con cáncer de mama u ovario en segundo grado, deberán acudir a consulta de riesgo y deberá tratarse según los parámetros que se aplican a la mujer de alto riesgo, por tanto la pesquisa deberá practicarse como a una paciente de alto riesgo.

F. PRUEBAS DE IMÁGENES PARA LOS DIFERENTES GRUPOS DE RIESGO

Todas las mujeres a quienes se les realicen un estudio de pesquisa oportunista deben ser estudiadas con mamografías digitales de adquisición de campo completo, y en los casos de mujeres con riesgo aumentado debe asociarse con estudios de tomosíntesis ⁽²⁴⁾. En la actualidad, en aras de la disminución de la dosis suministrada, la combinación de imágenes en 2D reconstruidas actuales y la tomosíntesis es adecuada para el uso clínico de rutina en la interpretación de las mamografías de detección, en especial en los casos con mamas densas ⁽²⁵⁾.

La Sociedad Americana del Cáncer recomienda no realizar examen de resonancia magnética (RM) de rutina para las mujeres, cuyo riesgo de cáncer de mama durante la vida sea inferior al quince por ciento (15 %). No hay evidencia suficiente para hacer una recomendación a favor o en contra del examen de RM anual para las mujeres que tienen un moderado aumento del riesgo de cáncer de mama (un riesgo de por vida de 15 % a 20 % de acuerdo con los instrumentos de evaluación de riesgo que se basan principalmente en los antecedentes familiares) o que pueden tener un mayor riesgo de cáncer de mama sobre la base de ciertos factores, tales como: tener antecedentes personales de cáncer de mama, el carcinoma ductal *in situ* (CDIS), el carcinoma lobular *in situ* (CLIS), hiperplasia ductal atípica (HDA), hiperplasia lobular atípica (HLA), tener mamas densas (“extremadamente” o “heterogénea” densa) como se ve en una mamografía.

Si se utiliza la RM, debe ser un examen complementario a una mamografía de detección. Esto es porque aunque una resonancia magnética es una prueba más sensible (que es más probable para detectar el cáncer que una mamografía), existe un porcentaje de falsos negativos (para cáncer de mama) que la mamografía sí detectaría.

La Sociedad Americana del Cáncer recomienda la resonancia magnética adicional a la mamografía en pacientes de alto riesgo (historia familiar de cáncer de mama, ovario, mutaciones de *BRCA1* y *2*, historia de radiación en el tórax entre los diez (10) y treinta (30) años por Enfermedad de Hodgkin) con un riesgo > 20 % definidos por los modelos de predicción de riesgo dependiente de historia familiar. La pesquisa debe iniciar 10 años antes de la edad de aparición del cáncer en la persona más joven de la familia, pero nunca antes de los 25 años, si fuese el caso de cáncer mama familiar. Ejemplo si la madre se le realizó el diagnóstico a los treinta y seis (36) años, la pesquisa con RM y mamografía debe iniciarse a los veinte y seis (26) años. Sin embargo, lo más relevante es que este tipo de pacientes deben provenir de una consulta de asesoría genética, pues sobre la base de ello se planteará: pesquisa/ tratamiento bloqueo hormonal /cirugía reductora de riesgo, según sea el caso.

REFERENCIAS

- Hruska CB, Scott CG, Connors AL, Whaley DH, Rhodes DJ, Carter RE, et al. Background parenchymal uptake on molecular breast imaging as a breast cancer risk factor: A case-control study. *Breast Cancer Res.* 2016;18(1):42.
- MPPS. 2016 Norma de Pesquisa del Programa Nacional de Oncología. Disponible en: URL: www.mpps.gob.ve.
- MPPS. Fundamentos de las Normas de los Programas de Salud. Prevención y Control del Cáncer. 2012;5:75-94.
- MPPS. Normas del Programa de Oncología. Prevención y Control del Cáncer. 2012.
- Software Cancergene SouthWestern University (BRCAPRO y otros modelos de cálculo empírico para cáncer de mama, colon, próstata y melanoma) Disponible en: URL:<http://www4.utsouthwestern.edu/breasthealth/cagene/>
- Breast Cancer Risk assessment Tool (National Cancer Institute). Adaptación del modelo de Gail. Disponible en: URL: <https://www.cancer.gov/bcrisktool/>
- BOADICEA Model. University of Cambridge. Centre for Cancer Genetic Epidemiology. Modelo para cálculo empírico de riesgo de cáncer de mama. Disponible en :URL: <http://ccge.medschl.cam.ac.uk/boadicea/model/>
- Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades. Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas. Alto Riesgo para Cáncer de Mama Octubre 2014. Disponible en: URL: <https://www.samas.org.ar/archivos/consaltoriesgo.pdf>
- Mazzola E, Chipman J, Cheng SC, Parmigiani G. Recent BRCAPRO upgrades significantly improve calibration. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(8):1689-1695.
- Engel C, Fischer C. Breast cancer risks and risk prediction models. *Breast Care.* 2015;10:7-12.
- Antoniou AC, Sinilnikova OM, Simard J, Léoné M, Dumont M, Neuhausen SL, et al. RAD51 135G->C modifies breast cancer risk among BRCA2 mutation carriers: Results from a combined analysis of 19 studies. *Am J Hum Genet.* 2007; 81(6):1186-1200.
- McTiernan A. Behavioral risk factors in breast cancer: Can risk be modified? *Oncologist.* 2003;8(4):326-334.
- Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, Patterson R, Kuller LH, Ockene JK, et al. Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: The Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA.* 2006;295 629-642.
- Pruthi S, Brandt K, Degnim A, Goetz M, Perez E, Reynolds C, et al. A Multidisciplinary Approach to the Management of Breast Cancer, Part 1: Prevention and Diagnosis. *Mayo Clin Proc.* 2007;2(8):999-1012.
- Hollingsworth AB, Singletary SE, Morrow M, Francescatti DS, O'Shaughnessy JA, Hartman AR, et al. Current comprehensive assessment and management of women at increased risk for breast cancer. *Am J Surg.* 2004;187(3):349-362.
- Pharoah PD, Antoniou AC, Easton DF, Ponder BA. Polygenes, risk prediction, and targeted prevention of breast cancer. *N Engl J Med.* 2008;358 :2796-2803.
- Howell A, Anderson A, Clarke R, Duffy S, Evans G, Garcia-Closas M, et al. Risk determination and prevention of breast cancer. *Breast Cancer Research.* 2014;6(5):446.
- Gayther SA, Mangion J, Russell P, Seal S, Barfoot R, Ponder BA, et al. Variation of risks of breast and ovarian cancer associated with different germline mutations

- of the BRCA2 gene. *Nat Genet.* 1997;15(1):103-105.
19. Metcalfe K, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, Foulkes WD, Kim-Sing C, et al. Family history of cancer and cancer risks in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(24):1874-1878.
 20. Thompson D, Easton D, Breast Cancer Linkage Consortium. Variation in BRCA1 cancer risks by mutation position. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11(4):329-336.
 21. Lansdorp-Vogelaar I, Gulati R, Mariotto AB, Schechter CB, de Carvalho TM, Knudsen AB, et al. Personalizing age of cancer screening cessation based on comorbid conditions: Model estimates of harms and benefits. *Ann Intern Med.* 2014;161:104-112.
 22. Mandelblatt JS, Stout NK, Schechter CB, van den Broek JJ, Miglioretti DL, Krapcho M, et al. Collaborative modeling of the benefits and harms associated with different USA breast cancer screening strategies. *Ann Intern Med.* 2016;164(4):215-225.
 23. Siu AL, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2016;164(4):279-296.
 24. Subramaniam RM. Science to practice: Molecular targeting with SPECT/CT and MR imaging in oncology-integration of functional and structural imaging. *Radiology.* 2013;267:1-3.
 25. Kressel HY. Beyond the impact factor: Enhancing the impact of imaging research published in *Radiology.* 2014;270:3-6.

MESA 2. PRUEBAS GENÉTICAS.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una patología compleja, que resulta de una interacción de múltiples factores ambientales, hormonales, estilo de vida, además del genoma de cada individuo. Los primeros factores mencionados son modificables y representan una oportunidad de reducción de riesgo para muchas mujeres, sin embargo, la fracción genética o hereditaria, todavía no puede ser sujeta a modificación alguna. No obstante,

la determinación temprana de individuos con riesgo genético en familias susceptibles, en la actualidad, es un tema de gran relevancia, ya que cada vez más la investigación científica se ocupa del desarrollo de protocolos de prevención e intervención temprana para estos sujetos.

La mayor proporción de casos diagnosticados de cáncer de mama son esporádicos (70 %). Existe otro grupo de cáncer de mama (25 %-30 %) donde se evidencia una predisposición familiar, sin embargo, en este grupo de pacientes, no se han identificado a ciencia cierta los causantes de esta tendencia y se especula que puede ser una conjunción de factores genéticos y ambientales. El grupo de pacientes que nos concierne en este aparte, es aquel con riesgo a desarrollar cáncer de mama hereditario, que es de baja frecuencia y representa solo 5 %-10 % de todos los casos. Existen características sugestivas del cáncer asociado con predisposición hereditaria que incluyen: presentación en edades tempranas, un aumento de prevalencia de cáncer bilateral, asociación con otras neoplasias, además de una historia familiar importante de cáncer.

En los años 1990 se describen por primera vez genes relacionados a un aumento de riesgo de padecer cáncer de mama. Específicamente, la clonación del gen *BRCA1* en el cromosoma 17 en 1994 ⁽¹⁾ y de un segundo locus de alto riesgo en el cromosoma 13 (*BRCA2*) en 1995 (El individuo expresará la patología teniendo un solo alelo mutado) ⁽²⁾, marcó el inicio de una era donde paulatinamente se comienza a apreciar la influencia de la oncogenética en la detección, tratamiento y prevención del cáncer de mama. Mutaciones en estos dos genes (*BRCA1* y *BRCA2*) de alta penetrancia (La penetrancia genética es la proporción de individuos de una población que expresan el fenotipo patológico, entre todos los que tienen el alelo mutado). Este concepto aplica a enfermedades dominantes ⁽¹⁾ están asociadas al síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario (SCMOH) que se transmite

de manera autosómica dominante^(2,3). De hecho, el riesgo acumulado para desarrollar cáncer en los pacientes con SCMOH excede el 50 % para la edad de los 50 años y puede llegar hasta un 85 % a los 70 años⁽⁴⁾. Más aún, el riesgo de un nuevo cáncer primario a los 10 años después del primer diagnóstico en portadores de mutaciones en *BRCA1* es de 43 % para cáncer de mama y 12 % para cáncer de ovario. Y en portadores de mutaciones en *BRCA2* es de 34 % para cáncer de mama y 6 % para cáncer de ovario⁽⁵⁾. Esto hace fundamental el interés creciente en realizar los estudios moleculares predictivos en estos pacientes.

Otros síndromes que también tienen una fuerte asociación con susceptibilidad a padecer cáncer de mama incluyen el síndrome de Li-Fraumeni (LFS), asociado a mutaciones de TP53; la enfermedad de Cowden (CD), asociadas a mutaciones de PTEN y cáncer gástrico difuso hereditario con cáncer de mama lobulillar, asociado a mutaciones de CDH1, entre otros. Cada uno de estos síndromes tiene una frecuencia relativamente baja y suele presentar características clínicas distintivas. Sin embargo, si en la consulta se presenta una paciente joven con cáncer de mama y sin evidencia de mutaciones en *BRCA*, se hace fundamental considerar estas otras posibilidades. No obstante, reconocer los fenotipos específicos desde el punto de vista sindromático es relevante para asegurar y conducir la prueba genética adecuada, ya que si la familia conoce su estado de portador el proceso de toma de decisiones se puede manejar con más naturalidad y firmeza.

El avance de las técnicas moleculares y el advenimiento de las plataformas genéticas de nueva generación, ha permitido que en la actualidad se puedan estudiar múltiples genes a la vez, y su uso se hará cada vez más frecuente día a día.

A. ESTIMACIÓN DE RIESGO EN CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO.

Desde finales del siglo pasado se han desarrollado una serie de modelos y sistemas de puntuación tanto para predecir el riesgo de padecer cáncer de mama en el tiempo^(6,7), como para estimar la probabilidad que una persona sea portadora de una mutación genética. Aunque los modelos actuales pueden dar una estimación bastante precisa del riesgo de padecer la enfermedad, es decir, se puede indicar a una mujer con suficiente grado de certeza si tiene un aumento de riesgo de por vida; es imposible dilucidar cuáles de nuestras pacientes van o no a desarrollar el cáncer. Es por eso que en estos momentos se están incluyendo parámetros adicionales como la densidad mamográfica⁽⁸⁾, diversos polimorfismos de nucleótido simple⁽⁹⁾ y otros factores que tienen que ver con el estilo de vida, a fin de mejorar los algoritmos de estimación de riesgo. Sin embargo, se necesitan más estudios en grandes cohortes de pacientes para validar todos estos criterios.

Como ya mencionamos, existen también modelos empíricos de predicción que ayudan a detectar a individuos y familias con síndromes de cáncer de mama hereditario, que es lo que nos ocupa en esta sección. Estos algoritmos y sistemas de puntuación toman en cuenta las características personales y familiares del caso, para así determinar los riesgos a los que están expuestas estas familias y cuáles grupos se beneficiarían de las pruebas genéticas. Todos ellos pueden ser utilizados en individuos que ya han desarrollado cáncer, y también en familiares asintomáticos. Los modelos más usados, y con mejores resultados para calcular la probabilidad del estado portador (aquellos que heredaron la mutación genética) son BOADICEA (*The breast and ovarian analysis of disease incidence and carrier estimation algorithm*) Análisis de la incidencia de la enfermedad de mama y ovario

y algoritmo para estimar el estado portador) y el BRCAPRO (*risk estimator for breast and ovarian cancer*) estimador de riesgo para el cáncer de mama y ovario), además del modelo de puntuación de Manchester ^(10,11). Estos modelos son fundamentales para decidir si procede realizar la prueba genética en *BRCA1* y/o *2*, del mismo modo son de gran utilidad para elaborar recomendaciones preventivas en aquellas familias en las que no se encuentran mutaciones o cuando no existe la posibilidad de realizar el estudio genético. Por lo que se recomienda, de ser posible, utilizar alguna de estas herramientas en la consulta para seleccionar con criterios sólidos los sujetos que van a ser sometidos a un análisis molecular, sobre todo conociendo los costos que implican para el paciente. Lamentablemente, estos modelos se basan en predicción de mutaciones en *BRCA1* y/o *2*, y no se incluye aún el estudio de variantes en otros genes de susceptibilidad.

Somos conscientes que los modelos de riesgo actualmente utilizados han sido desarrollados en otras latitudes y fueron validados en poblaciones que no necesariamente tienen las mismas características que la nuestra. Por ello, deben ser utilizados con cierta cautela, sin embargo, a medida que su uso se haga más frecuente en nuestra práctica clínica, podremos establecer pautas que se adecúen a nuestro entorno.

B. TIPOS DE PRUEBAS GENÉTICAS.

Las pruebas genéticas comerciales en laboratorios certificados comenzaron en 1996 en EE.UU, y las pautas de las sociedades profesionales desde hace algún tiempo ya reconocen el valor del uso de estas pruebas para la estimación de riesgo en el marco del consejo genético ⁽¹²⁻¹⁴⁾. También en Europa, Australia, Israel e Islandia tienen tiempo ofreciéndose estudios genéticos específicos, que corresponden a los síndromes hereditarios que se han ido

identificando a lo largo del tiempo. Estos análisis en un principio se basaban en la secuenciación completa del gen incluyendo las regiones límite entre exones (región del gen que se transcribe y codifica para una proteína) e intrones (región del gen que no se transcribe). Recientemente, un estudio de prevalencia demostró que entre 48 456 pacientes aproximadamente 10 % eran portadores de re-arreglos genómicos largos (LGR), que no son detectados por secuenciación. Más importante aún 21 % de estos portadores resultaron ser de origen Latino Americano o de las islas del Caribe ⁽¹⁵⁾. Lo que demuestra que el estudio de genes de susceptibilidad debe incluir un método que analice la existencia de estos LGR, para que la prueba sea más fidedigna. La mayoría de los laboratorios certificados por la CLIA (*clinical laboratory improvement amendments*) en EE.UU y los acreditados en Europa, incluyen en sus pruebas este tipo de análisis. Lamentablemente, en Venezuela todavía no contamos con un ente regulador que certifique que se cumplan los estándares internacionales en los laboratorios de genética molecular que poco a poco han ido surgiendo en el país, sin embargo, esperamos que muy pronto esto sea una realidad.

En los últimos años se ha incrementado la búsqueda y descubrimiento de genes de susceptibilidad para el cáncer de mama, y las nuevas tecnologías, como la secuenciación de última generación (*NGS next generation sequencing*) ha posibilitado el desarrollo de novedosas pruebas diagnósticas. El hecho de poder evaluar una cantidad importante de genes a la vez tiene múltiples ventajas, no obstante, también ha tenido sus complicaciones como el hallazgo de otro espectro de variantes genéticas menos comunes y cuyo significado a nivel de riesgo y clínico está menos dilucidado ⁽¹⁶⁾, dificultando su interpretación.

La introducción de paneles de genes múltiples representa una importante, nueva y creciente tecnología. El consejo genético tradicional y

la toma de muestras basadas en características sindromáticas para estudiar un gen específico, unos pocos genes de alta penetrancia, para la predisposición a cáncer ha sido lo usual durante décadas. Sin embargo, con los avances de las técnicas moleculares, que incluyen las nuevas tecnologías de secuenciación masiva, estos paradigmas han sido controvertidos. Ahora las pautas americanas incluyen una discusión de los paneles de genes múltiples para cáncer hereditario como una alternativa efectiva en cuanto a costo y tiempo cuando se compara con evaluar secuencialmente más de dos genes individuales asociados a un fenotipo dado, o cuando una presentación atípica o incompleta en la historia familiar impide determinar el gen más apropiado que debe ser estudiado ⁽¹⁴⁾.

Sin embargo, esta migración hacia las nuevas plataformas genómicas lleva implícita nuevos retos para los médicos encargados de realizar el consejo genético de alto riesgo ⁽¹⁷⁾. Desde que se comenzaron a implementar estas nuevas tecnologías se han encontrado deficiencias significativas en los conocimientos previos en cuanto a los fenotipos gen-específicos. Adicionalmente, la prevalencia de variantes de significado incierto (VUS) y de hallazgos inesperados, como mutaciones en genes que no explican las características clínicas, retan la eficiencia del consejo genético ⁽¹⁸⁾. Las pautas de manejo de riesgo sustentadas por grados variables de evidencia, ya han sido elaboradas para mutaciones en genes de alta penetrancia y los síndromes asociados con ellos. Sin embargo, hasta los momentos no existen pautas para mutaciones en aquellos genes que confieren riesgo intermedio o bajo. Por lo tanto, se hace difícil evaluar los mismos, y su implementación clínica, hasta que se cuente con las evidencias suficientes para su validación ⁽¹⁶⁾. Estas situaciones representan un reto y resaltan el valor de la consulta experta en genética médica.

En estos momentos en Venezuela, se está

comenzando a utilizar las plataformas de genes múltiples que redundan en una relación positiva costo-beneficio para el paciente. Se recomienda realizar el estudio molecular de los pacientes y familias en las que se presume cáncer hereditario utilizando plataformas que incluyan solo los genes de alta penetrancia (*BRCA1/2*, *TP53*, *PTEN*, *CDH1*, *PALB2*, *CHEK2* y *ATM*), que confieran un riesgo elevado para cáncer de mama y que cuenten con pautas internacionales para el manejo de riesgo.

C. ASESORAMIENTO GENÉTICO.

El asesoramiento genético es el proceso de ayudar a la gente a entender y adaptarse a las necesidades médicas, psicológicas e implicaciones familiares de las contribuciones genéticas a la enfermedad (cáncer de mama en este caso en particular) ⁽¹⁹⁾ y por lo tanto cumple un papel importante desde el punto de vista educativo y de apoyo, con el objetivo de fomentar la autonomía del paciente en cuanto a sus decisiones, además de contribuir al proceso de adaptación al riesgo.

Un asesoramiento genético bien estructurado influye favorablemente sobre el manejo médico quirúrgico del cáncer de mama, así como también contribuye con la implementación de estrategias adecuadas para la pesquisa y reducción de riesgo. Se necesita entrenamiento especializado para adquirir el nivel de competencia necesario a fin de conducir el proceso de asesoramiento genético de manera apropiada, incluyendo la interpretación de los resultados de los exámenes moleculares, que cada vez se hace más complejo con el advenimiento de nuevas tecnologías.

El asesoramiento genético, entonces es fundamental para identificar individuos a riesgo y tamizar los pacientes que necesitan pruebas genéticas. Como se discutió en el 12 Congreso Internacional de Genética Humana/ 61 Reunión Anual de la Sociedad de Genética Humana, y en

el 5º Simposio Internacional de cáncer de mama y ovario hereditario, se sugieren cuatro pasos fundamentales dentro del proceso:

1. Evaluación inicial del paciente: donde se recolecta la historia personal y familiar del paciente, tratando de evaluar su tolerancia al riesgo.
2. Fase de investigación: se calcula el riesgo del paciente, utilizando los modelos de estimación de riesgo y se valora la necesidad de las pruebas moleculares, indicándose de ser necesarias.
3. Etapa de información: el médico discute el cálculo de riesgo con el paciente de la forma más clara posible (gráfica, verbal, videos), incluyendo el resultado de la prueba genética si es el caso.
4. Discusión de sugerencias de seguimiento y tratamiento.

Sabemos que a medida que vaya aumentando la información con respecto a los riesgos genéticos, los médicos que conducen la consulta mastológica se van a ver cada vez más en la necesidad de discutir los riesgos con los pacientes e identificar las familias de alto riesgo a fin de derivarlos a la consulta genética especializada. Las guías internacionales son claras cuando establecen el tipo de paciente que debe ser referido a asesoría genética, tomando en cuenta las pautas de la NCCN:

En sujetos que **NO** tienen historia personal de cáncer de mama invasivo, o carcinoma ductal *in situ*, pero sí una historia familiar de cáncer:

- Mutación genética conocida en algún miembro de la familia (*BRCA1/2*, *TP53*, *PTEN*, u otra en genes conocidos de predisposición).
- Dos o más carcinomas primarios en el mismo integrante de la familia (incluyendo enfermedad bilateral) a cualquier edad.
- Dos o más individuos con cáncer de mama primarios del mismo lado de la familia (materna o paterna) a cualquier edad.
- Familiar con cáncer invasivo de ovario

- Familiares de primero o segundo grado con diagnóstico de cáncer de mama a los 45 años o menos.
- Historia personal o familiar de tres o más de los siguientes cáncer (especialmente si son de aparición temprana): cáncer de páncreas, cáncer de próstata, sarcoma, carcinoma adrenocortical, tumores de cerebro, cáncer de endometrio, cáncer de tiroides, cáncer de riñón, manifestaciones dermatológicas (hamartomas, pólipos colónicos, etc.), pólipos hamartomatosos en tracto gastrointestinal o cáncer gástrico difuso). Incluye múltiples primarios en un mismo individuo.
- Cáncer de mama en un miembro masculino de la familia. (Familiares de primer grado: grado: nietos, abuelos y tíos).
- El individuo es miembro de una población con predisposición genética elevada (Askenazi, etc.)

Lamentablemente en nuestro país no existe una cantidad suficiente de unidades, ni de personal entrenado para cubrir los requerimientos de un consejo genético adecuado y es necesario comenzar a formar y adiestrar profesionales en el área para aliviar el trabajo de los especialistas encargados de la consulta mastológica, sobre todo cuando se trata de individuos de alto riesgo y de la posibilidad de que los mismos tengan algún síndrome hereditario.

D. INDICACIONES DE LAS PRUEBAS GENÉTICAS

Como hemos señalado en el aparte anterior, lo recomendable es conducir a los miembros de una familia en la que existe sospecha de cáncer de mama hereditario a asesoramiento genético, para que en este proceso se decida la pertinencia, o no, del análisis molecular y el tipo de estudio más adecuado. Sin embargo, conscientes como estamos que el acceso a estos servicios es limitado en el país, **el médico involucrado**

en la consulta de Mastología debe conocer las pautas recomendadas para la realización de las pruebas genéticas. Estas guías son actualizadas y publicadas anualmente por la NCCN.

- La indicación por excelencia para realización de una prueba genética en un individuo sano o enfermo, es aquel que tiene algún familiar en el que se haya detectado previamente una mutación en alguno de los genes de susceptibilidad. **En este sujeto se debe buscar la presencia y/o ausencia de la mutación previamente reportada.**
- Hombre con cáncer de mama.
- Mujer con cáncer de ovario invasivo.
- Cáncer de mama en menores de 45 años.
- Cáncer de mama en menores de 50 años y
- Otro cáncer primario adicional
- Familiar de primero, segundo o tercer grado con cáncer de mama a cualquier edad
- Familiar de primero, segundo o tercer grado con cáncer de páncreas
- Familiar con cáncer de próstata (*Score* de Gleason mayor o igual a 7)
- Historia familiar desconocida o limitada
- Cáncer de mama triple negativo en menores de 60 años.
- Pacientes pertenecientes a grupos poblacionales con predisposición genética elevada (Askenazi, etc.).

En este último respecto, cabe mencionar que, aunque se han documentado miles de mutaciones en *BRCA*, el espectro de mutaciones en ciertas poblaciones que son aisladas geográfica o culturalmente puede ser limitado y caracterizado por la presencia de mutaciones específicas fundadoras. El caso más relevante que ha sido ampliamente estudiado es el de la comunidad judía Askenazi, donde existen 3 mutaciones altamente frecuentes, **que son responsables del 95 % del cáncer de mama y ovario en esta comunidad.** Específicamente estas mutaciones son *BRCA1 185delAG (187delAG)*, *BRCA1*

5382insC (5385insC) y *BRCA2 6174delT*. La primera ha sido reportada en población Latinoamericana y se presume que su origen data de la época de la inquisición española ⁽²⁰⁾. Dado a la alta frecuencia de estas mutaciones en la comunidad Askenazi, se puede realizar el estudio de sólo estas tres mutaciones en los pacientes que pertenecen a este grupo étnico.

Es importante subrayar que el uso de pruebas genéticas NO está recomendado para el estudio de la población general, a menos que se trate de individuos provenientes de comunidades étnicas en las que se han descrito mutaciones ancestrales de prevalencia, como la señalada en el párrafo anterior y cuya estructura familiar es limitada o poco conocida ⁽²¹⁻²³⁾.

Los criterios listados son específicos para mutaciones en los genes *BRCA1/2*, las NCCN también establecen pautas para la evaluación genética en otros síndromes que cursan con cáncer de mama hereditario (Li-Fraumeni, Cowden) ⁽²⁴⁾.

¿A QUIÉN REALIZAR LA PRUEBA GENÉTICA?

Una consideración importante es que las pruebas genéticas aportan más información cuando se realizan en la persona enferma más joven de la familia en estudio.

Aunque el médico esté convencido que la familia tiene una propensión importante a cáncer hereditario basado en los criterios clínicos, solo hay 50 % de probabilidad que el hijo o hermano del paciente haya heredado la mutación. Por lo tanto, solo una prueba positiva (detección de una mutación patogénica o de presunción patogénica) es verdaderamente informativa. Hasta que la mutación en la familia se conozca, un resultado negativo puede significar: 1. Que la persona sana en la que se realiza la prueba no heredó la mutación 2. Que la persona si heredó la mutación pero que no es detectable por los

métodos utilizados 3. Que la mutación en la familia está en otro gen, que no ha sido analizado. Por lo tanto existe un límite de cuanta certeza hay al obtenerse un resultado negativo, y la relevancia clínica del mismo, sobre todo cuando el sujeto de evaluación es una persona sana. En ocasiones únicamente familiares no afectados son los que están a la mano para el estudio. En esos casos se puede realizar la prueba, pero sólo cuando esa persona haya pasado por un proceso exhaustivo de consejería en donde se explique con detenimiento riesgos, beneficios y limitaciones del procedimiento.

No se recomienda realizar pruebas diagnósticas moleculares en menores de

edad, a menos que sea la persona más joven identificada con cáncer en la familia.

E. SÍNDROMES ASOCIADOS AL CÁNCER DE MAMA.

Existe una diversidad de síndromes de cáncer de mama hereditarios caracterizados por un elevado riesgo de desarrollar la patología y asociados al desarrollo de otras neoplasias, conformando un espectro tumoral característico. Cada uno de estos síndromes posee criterios clínicos diagnósticos, estrategias de análisis molecular y pautas de manejo específicos. En el Cuadro 1 presentamos los síndromes mejor

Cuadro 1.

GENES	SÍNDROME	RIESGO PARA CÁNCER DE MAMA %	TUMORES ASOCIADOS
<i>BRCA1/2</i>	SCMOH	45-87	Ovario, páncreas, próstata
TP53	Li-Fraumeni	68-93	Sarcomas, colon, leucemias, tumor cerebral
PTEN	Cowden	30-85	Tiroides, endometrio, genitourinarios
CDH1	Cáncer gástrico difuso	39-52	Cáncer gástrico difuso
PALPB1	Anemia de Fanconi tipo N	33-58	Páncreas
CHEK2	Li-Fraumeni	29	Colon, próstata, pulmón, riñón
ATM	Ataxia Telangiectasia	25	Páncreas

estudiados

El conocimiento, diagnóstico genético y manejo de estas entidades no está enmarcado dentro de la consulta mastológica habitual, por lo que no se considera necesaria la descripción detallada de cada síndrome. Sin embargo, estimamos prudente mencionar la existencia de los mismos.

Finalmente, en vista del advenimiento de las pruebas moleculares modernas, capaces de caracterizar múltiples genes a la vez, recomendamos el uso de plataformas que incluyan por lo menos estos genes de alto y moderado riesgo para cáncer de mama.

REFERENCIAS

1. Amir E, Freedman OC, Seruga B, Evans DG. Assessing women at high risk of breast cancer: A review of risk assessment models. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:680-691.
2. Blazer KR, Nehoray B, Solomon I, Niell-Swiler M, Culver JO, Uman GC, et al. Next-generation testing for cancer risk: Perceptions, experiences and needs among early adopters in community healthcare settings. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2015;19(12):657-665
3. Domchek SM, Bradbury A, Garber JE, Offit K, Robson ME. Multiplex genetic testing for cancer susceptibility: Out on the high wire without a net? *J Clin Oncol.* 2013;31(10):1267-1270.
4. Easton D, Pharoah PD, Antoniou AC, Tischkowitz M, Tavtigian SV, Nathanson KL, et al. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *N Engl J Med.* 2015;372(23):2243-2257.
5. Fischer C, Kuchenbäcker K, Engel C, Zachariae S, Rhiem K, Meindl A, et al. German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer: Evaluating the performance of the breast cancer genetic risk models BOADICEA, IBIS, BRCAPRO and Claus for predicting BRCA1/2 mutation carrier probabilities: A study based on 7 352 families from the German Hereditary Breast and Ovarian Cancer Consortium. *J Med Genet.* 2013;50:360-367.
6. Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. *Lancet.* 1994;343:692-695.
7. Huo CW, Chew GL, Britt KL, Ingman WV, Henderson MA, Hopper JL, et al. Mammographic density—a review on the current understanding of its association with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;144:479-502.
8. Judkins T, Rosenthal E, Arnell C, Burbidge LA, Geary W, Barrus T, et al. Clinical significance of large rearrangements in BRCA1 and BRCA2. *Cancer.* 2012;118(21):5210-5216.
9. Kast K, Schmutzler RK, Rhiem K, Kiechle M, Fischer C, Niederacher D, et al. Validation of the Manchester scoring system for predicting BRCA1/2 mutations in 9 390 families suspected of having hereditary breast and ovarian cancer. *Int J Cancer.* 2014;135(10):2352-2361.
10. Meads C, Ahmed I, Riley RD. A systematic review of breast cancer incidence risk prediction models with meta-analysis of their performance. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;132:365-377.
11. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olivotto I, Warner E, et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol.* 2004;22(12):2328-2335.
12. Michailidou K, Hall P, Gonzalez-Neira A, Ghoussaini M, Dennis J, Milne RL, et al. Large-scale genotyping identifies 41 new loci associated with breast cancer risk. *Nat Genet.* 2013;45:353-361.
13. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, et al. A strong candidate for the breast and ovarian susceptibility gene BRCA1. *Science.* 1994;266:66-71.
14. Narod SA, Feunteun J, Lynch HT, Watson P, Conway T, Lynch J, et al. Familial breast-ovarian cancer locus on chromosome 17q12-23. *Lancet.* 1991;338:82-83.
15. Nelson H, Pappas M, Zakher B, Priest J, Okinaka-Hu L, Fu R, et al. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer. Systematic Review to Update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation 2013. Disponible en : URL: <http://goo.gl/BT3tEx>
16. National Society of Genetic Counselors' Definition Task Force, Resta R, Biesecker BB, Bennett RL, Blum S, Hahn SE, et al. A new definition of genetic counseling: National society of genetic counselors' task force report. *J Genet Couns.* 2006;15:77-83.
17. Robson ME1, Storm CD, Weitzel J, Wollins DS, Offit K, American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic and genomic testing for cancer

- susceptibility. *J Clin Oncol*. 2010;28(5):893-901.
18. Rodríguez AO, Llacuachaqui M, Pardo GG, Royer R, Larson G, Weitzel JN, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations among ovarian cancer patients from Colombia. *Gynecol Oncol*. 2012;124(2):236-243.
 19. [No author's List]. Statement of The American Society of Human Genetics on genetic testing for breast and ovarian cancer predisposition. *Am J Hum Genet*. 1994;55:i-iv
 20. The National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology V.1.2015: Genetic/familial high-risk assessment: Breast and ovarian. NCCN Clinical Practice Guidelines. Fort Washington (PA): The National Comprehensive Cancer Network, Inc; 2015. Disponible en: URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
 21. Villarreal-Garza C, Weitzel JN, Llacuachaqui M, Sifuentes E, Magallanes-Hoyos MC, Gallardo L, et al. The prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations among young Mexican women with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;150(2):389-394.
 22. Weitzel JN, Lagos VI, Cullinane CA, Gambol PJ, Culver JO, Blazer KR, et al. Limited family structure and BRCA gene mutation status in single cases of breast cancer. *JAMA*. 2007;297(23):2587-2595.
 23. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*. 1995;378:789-792.
 24. Pruebas genéticas para síndromes hereditarios de cáncer. Disponible en: URL: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/genetica/hoja-informativa-pruebas-geneticas>

MESA 3. IMÁGENES. CONTROL DE CALIDAD.

Formación de médicos radiólogos, técnicos radiólogos. Lectura radiológica. *BIRADS*. Como mostrar una imagen en placas, CD/DVD, monitores (*display*).

A. CONTROL DE CALIDAD

En Venezuela no contamos con organismos regulatorios que certifiquen, acrediten y evalúen periódicamente a los centros en los que se realiza e interpreta las mamografías y los diferentes estudios de imágenes de la mama.

No obstante, es bien conocida la importancia de las normas de control de calidad para la realización y la interpretación de la mamografía a fin de reducir falsos negativos y positivos.

Existen en Venezuela varias Normas Covenin que regulan los centros en los que se utilizan radiaciones ionizantes:

218-1:2000. Protección contra las radiaciones ionizantes provenientes de fuentes externas usadas en medicina. Parte 1: Radiodiagnóstico médico y odontológico. **2258:1995.** Vigilancia radiológica. Requisitos.

2256:2001. Protección radiológica. Definiciones.

2257:1995. Radiaciones ionizantes. Clasificación, señalización y demarcación de zonas de trabajo.

2259: Radiaciones ionizantes. Límites anuales de dosis.

3299: 1997. Programa de protección radiológica. Requisitos.

3496:1999. Medida de seguridad para la protección contra las radiaciones ionizantes y las fuentes de radiación.

RESOLUCIÓN 401. 2004. Norma sanitaria para la autorización y el control de las radiaciones ionizantes en medicina, odontología y veterinaria.

B. EL CONTROL DE CALIDAD DE LAS UNIDADES DE MASTOLOGÍA

Debemos preparar a Venezuela para que sea posible la realización de pesquisa de cáncer de mama. Si tomamos en cuenta que se debe aplicar una prueba radiológica, la mamografía, en la pesquisa del cáncer de mama debemos adecuar y garantizar la calidad de los mamógrafos, impresoras y condiciones de visualización, el entrenamiento de los médicos radiólogos que van a interpretar las pruebas y a los técnicos radiólogos que van a realizarlas. De la misma manera, debemos preparar y sensibilizar a físicos médicos para la evaluación de los equipos y a los ingenieros de mantenimiento en las diferentes pruebas y evaluaciones periódicas de los mamógrafos.

Las pruebas de control de calidad están ya aprobadas y establecidas en otros países, al igual que los programas de entrenamiento a médicos y técnicos pueden adaptarse de los establecidos en Estados Unidos o en Europa. Podríamos realizar las pruebas que se toman en cuenta en el *American College of Radiology* (www.acr.org) o por el

Protocolo europeo de control de calidad de los aspectos físicos y técnicos del cribado mamográfico.

En el caso de que existiera un documento de control de calidad emitido por un organismo nacional este sería tomado en cuenta.

C-USO DEL *BI-RADS*[®]

Es importante que como Sociedad de Mastología hagamos la recomendación del uso del *BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System*[®]), con las adaptaciones que se deben hacer para el uso en nuestro medio. Si bien lo hemos manejado durante años y está bien difundido, se debe hacer entender su uso por todos los profesionales que se relacionan con la Mastología tomando en cuenta las consideraciones particulares en la detección

temprana del cáncer de mama en Venezuela.

D. ¿CÓMO MOSTRAR LAS IMÁGENES?

Es muy importante la obtención de una excelente imagen junto con la realización del informe en los términos que nos recomienda el *BI-RADS*[®]. Hay que tomar en cuenta que con cada método de imagen es igualmente importante entregar a la paciente un físico con el que se muestra los hallazgos descritos. Este físico, placa o CD/DVD, debe garantizar la posibilidad de hacer evaluación diagnóstica con las imágenes contenidas en él.

En caso de mamografía: debe considerarse que esta puede ser analógica, CR (radiografía computarizada) o digital.

En el caso de la mamografía analógica, tenemos que considerar que la misma debe presentarse en películas especiales para mamografía, revelada en equipos dedicados y con la posibilidad de que sean visualizadas en ambientes adecuados en un consultorio o sala de lectura con el uso de negatoscopios dedicados. Se deben respetar los formatos de 8 " x 10" y de 18 cm x 24 cm.

En el caso de mamografías CR se debe tomar en cuenta dos formatos: uno en películas, para los que se usara igualmente impresoras y películas dedicadas y en formato digital en CD/DVD en formato DICOM en el que debemos garantizar que se preserve la posibilidad de ser visualizados en estaciones de alta resolución con monitores de 5 megapíxeles y que a su vez se pueda visualizar en computadoras de escritorio o portátiles haciendo la salvedad que este último es un formato de uso no diagnóstico. La evaluación diagnóstica por parte del especialista debe ser en estaciones de trabajo con monitores de 5 megapíxeles por 5 megapíxeles o en su defecto en negatoscopios dedicados con los cuidados de una sala de lectura garantizando el uso de máscaras.

Si se trata de un sistema totalmente digital, tanto para mamografías 2D como para las 3D o tomosíntesis el dictado o evaluación diagnóstica de los estudios debemos hacerlos en una estación de trabajo dedicada con monitores de 5 megapíxeles y se debe entregar a la paciente un CD/DVD en formato DICOM con la información de su estudio que pueda ser evaluada preservándola de alta resolución, diagnóstica, y la posibilidad que adicionalmente sea evaluada en un equipo de menor resolución haciendo énfasis en la pérdida de la capacidad diagnóstica.

En el caso de la tomosíntesis o mamografía 3D la información debe conservarse en formato DICOM que permita preservar toda la información de los cortes.

Si vamos a mostrar las imágenes en placas debemos tomar en cuenta que la mamografía tiene por paciente, 4 láminas, las proyecciones cráneo caudal (CC) y proyecciones medio-lateral oblicua (MLO) de cada mama, y en pacientes con prótesis adicionalmente las de la técnica de Eklund. Todas deben estar en una escala de tamaño real (1:1) tanto para impresión como para revelado.

El ultrasonido puede ser presentado en CD/DVD o en papel de fotografía especial o en películas de acetato. Siempre se debe preservar un tamaño que permita visualizar lo diagnosticado de manera adecuada, con un formato de por lo menos 9 cm x 6,5 cm.

Es posible el almacenamiento en la nube manteniendo el formato DICOM. La resonancia magnética se puede presentar en un formato de CD/DVD o en películas se debe presentar en formatos de cuadros que permitan la evaluación satisfactoria.

E. FORMACIÓN DEL MÉDICO RADIÓLOGO Y DEL TÉCNICO RADIÓLOGO.

La formación del médico y del técnico radiólogo va a repercutir en la calidad de

realización y la interpretación de los estudios de imágenes de la mama: mamografía 2D y 3D, mamografía digital, ultrasonido y resonancia magnética.

La Sociedad Venezolana de Mastología debe promover la realización de cursos de formación/nivelación para los técnicos y médicos radiólogos para su mejoramiento profesional. Se podrían tomar en cuenta cursos recomendados por EUSOMA y por la *SOCIETY of BREAST IMAGING*. Con estos cursos se lograría preparar a los médicos y a los técnicos para una futura certificación.

Por otro lado debemos ofrecer la asesoría para la actualización de los programas universitarios de formación de médicos y técnicos radiólogos en los posgrados de imaginología y el TSU de radiología respectivamente.

Para lograr estos objetivos se debe hacer una alianza estratégica con la Sociedad Venezolana de Radiología y Diagnóstico por Imágenes (SOVERADI). Los cursos deben tener módulos teóricos y prácticos. Estos últimos podrían realizarse mediante alianzas con servicios de imágenes reconocidos por las sociedades científicas antes mencionadas.

Para recomendar a los servicios de imágenes, para el apoyo en los objetivos de los módulos prácticos, las sociedades deben sugerir que estos cumplan con un mínimo de requisitos como son la presentación de un manual de control de calidad y la evaluación los mamógrafos por parte de un organismo acreditado y en una etapa posterior que los profesionales que en ellas laboran hayan cumplido con el curso de formación/nivelación anteriormente propuesto.

Debemos proponer la obligatoriedad de acumulación de créditos con cursos de educación médica continua relacionados con la especialidad por períodos anuales. Esto puede lograrse mediante la asistencia a congresos nacionales e internacionales, talleres, charlas, diplomados o maestrías.

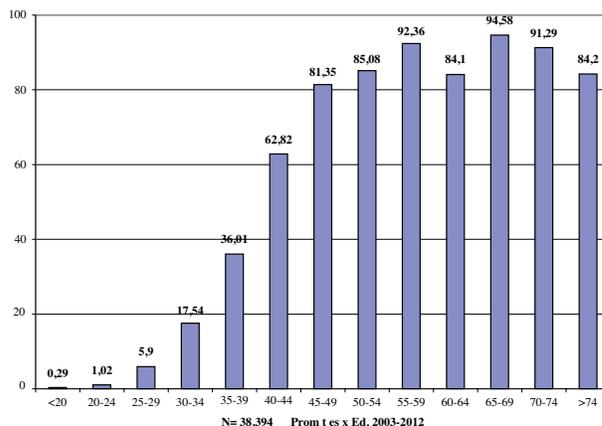
MESA 4A. EPIDEMIOLOGÍA NORMATIVA VENEZOLANA Y APOYO LEGAL

Del análisis de los anuarios de epidemiología del extinto Ministerio de Sanidad y Asistencia Social y del actual Ministerio del Poder Popular para la Salud se observa, que el cáncer de mama como causa de mortalidad ha venido aumentando en forma progresiva en el país. Cabe destacar que el cáncer de mama parece aumentar su incidencia en los países subdesarrollados y la tasa de mortalidad a elevarse debido a la falta de un mecanismo de prevención y control. En nuestro país, el enfoque del cáncer de mama es predominantemente asistencial, priorizándose el aspecto individual sin que hayan sido dictado normas para la detección y atención de grandes grupos de poblaciones, es decir, para darle el tratamiento propio de un problema de salud pública.

Ahora bien, de conformidad con el Decreto N° 3 263 de fecha 20 de noviembre de 2004, publicado en la Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela N° 38 070 de fecha 22 de noviembre de 2005, el Registro Nacional de Cáncer será de estricto cumplimiento en todos los hospitales públicos y privados establecidos o que se establezcan en el país y/o en todas aquellas instituciones hospitalarias que registren más de 100 casos de cáncer al año, pero actualmente solo los tres hospitales oncológicos del país: el Servicio Oncológico Hospitalario del IVSS, el Instituto Oncológico “Dr. Luis Razetti”, y el Hospital Oncológico “Dr. Miguel Pérez Carreño” y cuatro instituciones privadas cumplen con este deber legal.

B. REGISTRO ESTADÍSTICOS

Las últimas estadísticas publicadas por el Registro Nacional de Cáncer del Ministerio del Poder Popular para la Salud del año 2013, siendo la incidencia: 5 668 casos y la mortalidad: 2 067



casos, la cual representa el 3,62 % de toda la mortalidad registrada en el país.

C. PESQUISA EN VENEZUELA

En Venezuela no existe una política sanitaria explícita para el control o atención del cáncer de mama, sabiendo que la pesquisa debe formar parte de las políticas públicas del Estado en esta materia, las cuales hasta la presente fecha resultan inexistentes, y en tal sentido se sabe, que hace menos de un año la Dirección de Oncología del MPPS se reunió con las sociedades de Oncología, Mastología y la Organización Panamericana de la Salud, con la idea de reactivar el Plan Nacional de Pesquisa para cáncer de mama iniciado en la décadas de los setenta; sin embargo, al parecer se trató de una reunión infructuosa, pues hasta la presente fecha no tenemos pesquisa en esta materia. Por esa razón el Consenso insistimos tuvo como objetivo principal a la pesquisa oportunist.

En Venezuela no existe en la práctica un programa de pesquisa operativo y funcional; sin embargo, consideramos conveniente detallar los tipos de pesquisa que se realizan de forma global, a saber:

La pesquisa poblacional es organizada por el gobierno y todas las mujeres de una edad establecida son invitadas a participar con el objetivo de reducir las muertes por cáncer de mama. Se establecen protocolos y programas de control de calidad, con procesos de acreditación para los centros de salud y su personal.

La pesquisa oportunista se fundamenta en centros individuales con el objetivo de detectar el cáncer de mama, se refiere a la elección individual de una mujer asintomática de realizarse una mamografía sin responder a la invitación de un programa de pesquisa. Las mujeres que asisten son auto-referidas y pagan por sus estudios. Cada centro tiene sus protocolos y procedimientos de control de calidad. La pesquisa oportunista podría evaluar la aceptación de la población y generalmente precede a la pesquisa poblacional.

D. EL DIPLOMADO DE LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE MASTOLOGÍA (SVM)

Siendo evidente la necesidad de que el cirujano mastólogo esté formado integral y científicamente, y en vista de la precaria situación que se vivía en Venezuela con relación a estos especialistas, hace casi cinco años la SVM diseñó el Primer Diplomado, con un programa concebido a partir de objetivos generales y específicos, con un contenido integrado por conocimientos tanto de la mama normal como de la patológica, contando con un plantel de profesores, médicos especialistas en las diferentes ramas de la Mastología. La idea de este curso es darle una formación preliminar de carácter teórico, a los aspirantes, que le sirva de base para entrar a cursar la especialidad en Mastología.

Los lineamientos fundamentales de dicho curso se resumen a continuación:

- Los aspirantes deben ser cirujanos generales, ginecólogos, médicos radiólogos, médicos anatómo - patólogos, oncólogos médicos y radioterapeutas oncólogos

- Se propone un programa de contenidos en conocimientos básicos de biología celular, genética, anatomía, histología normal y patológica. Desarrollar competencias en principios de estadística médica e investigación, así como programas de prevención y protocolos de diagnóstico, tratamiento (en sus diferentes modalidades) y manejo de la evolución y recuperación de la paciente con patología de la mama.
- El lapso mínimo de duración es de ciento sesenta (160) h académicas, sujetas a evaluación permanente y periódica.

E. PROPOSICIONES PARA LA FORMACIÓN DEL CIRUJANO MASTÓLOGO.

Los egresados del Diplomado tendrán prioridad para ingresar a cursar la especialidad de Mastología.

- Durante un tiempo que se define en cada caso (seis meses a un año) el aspirante debe cumplir una pasantía o internado en una institución de salud, que le brinden la posibilidad de adquirir las competencias planificadas en las diferentes áreas.
- Para obtener la certificación en Mastología es indispensable que el cursante cumpla actividades prácticas según la especialidad, así:

El cirujano mastólogo debe ser: médico especialista en cirugía general, cirugía oncológica, cirugía plástica, gineco-obstetricia quienes deben participar como asistentes y cirujano principal en procedimientos quirúrgicos de patología benigna y maligna de la mama. Debe realizar un número de mastectomías totales con exploración axilar, incluyendo disección y biopsia de ganglio centinela, así como de cirugía preservadora de la mama, mínimo diez procedimientos. También debe participar en técnicas de reconstrucción (oncoplastia), que

forman parte del entrenamiento que se desarrolla durante un período de un año. Debe tener un conocimiento integrado de la mama normal y patológica, pues el manejo de esta especialidad debe ser multidisciplinario.

Debido a que por falta de tiempo este punto no pudo ser examinado exhaustivamente en la mesa, como se indicó anteriormente, estas proposiciones sobre la formación del cirujano mastólogo deben ser analizadas en un próximo Consenso que convocará oportunamente la Junta Directiva de la SVM.

F. ¿QUÉ DEBEMOS HACER PARA PREPARAR EL PAÍS PARA LA PESQUISA?

1. Capacitar al personal médico y técnico, entrenado en el área de la Mastología y fundamentalmente en mamografía como herramienta fundamental de la pesquisa (mejorando los *pensum* de formación de los diferentes especialistas).
2. Dotar de mamógrafos digitales de campo completo a los establecimientos hospitalarios nivel nacional, para poder realizar dichas pesquisas. De igual manera debe crearse una norma de control de calidad para acreditar a los centros de Mastología en todo el país.
3. Iniciar campañas a todos los niveles con la finalidad de “sacar de circulación” la gran cantidad de equipos obsoletos que se encuentran haciendo estudios de pésima calidad (tanto en establecimientos públicos como privados).
4. Levantar un censo estadístico nacional de incidencia y mortalidad para poder definir las estrategias donde debe ser intensificada la pesquisa, de acuerdo a las necesidades de cada ciudad o región en general; esto igualmente permitiría decidir la edad a la que sería ideal iniciar la misma en nuestra población.
5. Creación de una red informática con la cual se pueda realizar telemedicina para incorporar unidades móviles con técnicos, donde el imaginólogo realice interpretación a distancia. Igualmente dicha red servirá para evaluaciones de mamografía por otros especialistas a distancia.
6. Dotar a los centros de salud de los recursos necesarios (humanos y técnicos) para realizar los estudios complementarios necesarios en caso de hallazgos en la mamografía (ecografía mamaria, toma de biopsias percutáneas, etc.).
7. Incluir en los programas universitarios de pregrado (medicina) y en los posgrados de cirugía general, cirugía oncológica, incluso los de ginecología que tengan como objetivo la formación de médicos uno o varios temas que permitan obtener un conocimiento preciso de la importancia del diagnóstico precoz de la enfermedad maligna de la glándula mamaria.

REFERENCIAS

1. Lui CY, Lam HS, Chan LK, Tam KF, Chan CM, Leung TY, et al. Opportunistic breast cancer screening in Hong Kong; a revisit of the Kwong Wah Hospital experience. *Hong Kong Med J.* 2007;13:106-113.

PRINCIPALES EVENTOS NACIONALES E INTERNACIONALES

1. AACR Annual Meeting 2017. Del 01 de abril al 05 de abril de 2017. Washington, DC. Mayor información: <http://congresos-medicos.com/congreso/aacr-annual-meeting-2017-5090>.
2. SLAGO 2017. Del 05 de abril al 08 de abril 2017. Viña del Mar. Mayor información: www.slogo.com.
3. ESSO Course on the Management of High Risk Patients for Breast Cancer. Del 07 de abril al 08 de abril de 2017. London (Reino Unido). Mayor información: www.congresosmedicos.com.
4. Twelfth European International Kidney Cancer Symposium. Del 21 de abril al 22 de abril 2017. Munich, Alemania. Mayor información: <https://www.starwoodmeeting.com/Book/kidney2017>
5. ELCC 2017. European Lung Cancer Conference. Del 05 de mayo al 08 de mayo 2017. Ginebra, Suiza. Mayor información: <http://www.esmo.org/>
6. X Congreso Nacional De La Sociedad Española De Hematología Y Oncología Pediátricas. Del 25 de mayo al 27 de mayo de 2017. Madrid (España). Mayor información: <http://congresos-medicos.com/congreso/x-congreso-nacional-de-la-sociedad-española-de-hematología-y-oncología-pediátricas-9229>.
7. XXIX Curso Avanzado de Oncología Médica. Del 14 de junio al 17 de junio de 2017. San Lorenzo de El Escorial. Madrid (España). Mayor información: <http://congresos-medicos.com/>
8. ASCO. Anual Meeting. Del 02 de junio al 06 de junio 2017. Chicago Illinois. Mayor información: www.asco.org.