



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. 27, No. 4

Octubre - Diciembre 2015

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

J-46337429-8



Radioterapia Intraoperatoria en **Una Sola Sesión** + BIENESTAR + CALIDAD DE VIDA

Intrabeam

Tecnología implementada con éxito desde hace más de 10 años en Europa y EEUU permitiendo a las pacientes **ganar tiempo y calidad de vida.**



Con más de 100 procedimientos realizados en Caracas



Atención al cliente:
+58 (0212) 308.01.84
Horario Atención: Lunes a Viernes 08:00am a 05:00pm

 @oncobeam

www.oncobeam.com



SUMARIO

EDITORIAL

Dr. Álvaro Gómez Rodríguez. Presidente SVO. 195

ARTÍCULOS ORIGINALES

Tratamiento de pacientes con adenocarcinoma de pulmón portadores de mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico. Experiencia Venezuela. George Oblitas, Jean Bustamante, María B Fuentes, Cristina García. 197

Correlación de biomarcadores (HE4 Y CA 125), clínica, imaginología e histología en cáncer de ovario. Joaquín Cabrera, Franco J Calderaro Di R, Sunangela Escalona B, Roberto Carrillo, Heribert Sáez R. 207

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Carcinoma gástrico tratamiento adyuvante con radioterapia y quimioterapia. Experiencia en 84 pacientes tratados. Arlenys Vanessa Ramírez De Medina, Nelson Urdaneta Lafee, Laura Aguirre, Sara Ott Itriago, Esther Arbona, Enrique M Gutiérrez, Carlos Sucre Márquez. 218

Experiencia de 14 años en laringectomía horizontal supracricoidea. Pedro Sarmiento, Daniel Verdecchia, Wilfredo Perfetti, Anyelin Fernández, Juan Scarton, Ramón Tellez, Vilma Muñoz, Ronald Castillo, María I Cobos. 226

Neoplasias malignas de vulva. Incidencia registrada en el Servicio Oncológico Hospitalario de los Seguros Sociales. Félix Anzola G, Juan Carlos Lobo, Moraima Márquez S, Jennie Jurado. 232

Sarcoma de Kaposi clásico extenso. Características clínicas y tratamiento con la doxorubicina liposomal. Dimas Hernández. 239

CASOS CLÍNICOS

Carcinoma de células renales con metástasis metacrónica a íleon y vesícula biliar. Reporte de caso. Tolentino Dos Santos De Sousa, Beatriz Elena Delgado Domínguez, María Elena Malaspina Riazanova, Joanny Isabel Davalillo Velásquez, José Vicente Siritt Chang, Evelyn Moreno 244

COMUNICACIONES BREVES

Manejo de neoplasia quística mucinosa del páncreas. A propósito de un caso revisión de la literatura. Arturo Cordero Guzmán, María Vanessa Goyo, Roberto Ramírez, Carlos De Pace, Jorge Ortiz, Gabriel Álvarez. 252

DE INTERÉS EN ONCOLOGÍA

Resumen del cáncer en Venezuela. 2012. Luis G Capote Negrín. 256

NOTICIAS

Principales Eventos Nacionales e Internacionales 269

Instrucciones generales para los autores V

Índice Volumen 27 270



SUMMARY

EDITORIAL

Dr. Alvaro Gomez Rodriguez. President SVO 195

ORIGINAL ARTICLES

Treatment of patients with lung adenocarcinoma carrier the epidermal growth factor receptor mutation. George Oblitas, Jean Bustamante, María B Fuentes, Cristina García. 197

Biomarkers correlations (HE4 Y CA 125), in clinical, imaginologic, histology in ovarian cancer. Joaquin Cabrera, Franco J Calderaro Di R, Sunangela Escalona B, Roberto Carrillo, Heribert Saez R. 207

REVIEW ARTICLES

Gastric adenocarcinoma adjuvant treatment with radiation and chemotherapy. Experience in 84 treated patients. Arlenys Vanessa Ramirez De Medina, Nelson Urdaneta Lafee, Laura Aguirre, Sara Ott Itriago, Esther Arbona, Enrique M Gutierrez, Carlos Sucre Marquez. 218

Experience of 14 years in horizontal supracricoid laryngectomy. Pedro Sarmiento, Daniel Verdecchia, Wilfredo Perfetti, Anyelin Fernandez, Juan Scarton, Ramon Tellez, Vilma Muñoz, Ronald Castillo, Maria I Cobos. 226

Malignant neoplasia's of vulva incidence register in the Oncology Hospital Service of Social Security. Felix Anzola G, Juan Carlos Lobo, Moraima Marquez S, Jennie Jurado. 232

Extensive classic Kaposi sarcoma. Clinical characteristic and treatment with doxorubicin liposomal. Dimas Hernandez. 239

CLINICAL CASES

Renal cells carcinoma with methacronic metastases to ileon and biliar vesicle. Report of a case. Tolentino Dos Santos De Sousa, Beatriz Elena Delgado Dominguez, María Elena Malaspina Riazanova, Joanny Isabel Davalillo Velasquez, Jose Vicente Siritt Chang, Evelyn Moreno 244

BRIEF COMUNICATIONS

Management of cystic mucinous neoplasia of pancreas. A purpose case and review of literature. Arturo Cordero Guzman, María Vanessa Goyo, Roberto Ramirez, Carlos De Pace, Jorge Ortiz, Gabriel Alvarez 252

INTEREST IN ONCOLOGY

Overview of cancer in Venezuela. 2012. Luis G Capote Negrin. 256

NEWS

Next National and International events. 269

General instruction for authors. V

Index Volume 27 270

Revista Venezolana de Oncología



VOI. 27

OCTUBRE - DICIEMBRE 2015

Nº 4

EDITORIA

Dra. Ingrid Nass de Ledo

COMITÉ EDITORIAL:

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

EDICIÓN Y PUBLICIDAD:

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

DISTRIBUCIÓN:

Sociedad Venezolana de Oncología

DEPÓSITO LEGAL:

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

ISSN:

0798-0582
E2343-6239

ÍNDICES:

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

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

SOCIEDAD VENEZOLANA DE ONCOLOGÍA

JUNTA DIRECTIVA 2014 - 2016

PRESIDENTE:

Dr. Álvaro Gómez Rodríguez

VICEPRESIDENTE:

Dr. Gustavo Gotera González

SECRETARIA:

Dra. Carmen Umbría Rondón

DIRECTORA DE PUBLICACIONES:

Dra. María Teresa Coutinho De Sousa

DIRECTORA DE FINANZAS:

Dra. Doris Barboza Dávila

DIRECTORA DE EDUCACIÓN:

Dra. Aisa Manzo Porras

DIRECTOR DE RELACIONES INSTITUCIONALES

Dr. Alirio Mijares Briñez

DIRECCIÓN:

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

SITIO WEB:

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

ESTRUCTURA DE LA REVISTA VENEZOLANA DE ONCOLOGIA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INSTRUCCIONES GENERALES PARA LOS AUTORES

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

NORMAS GENERALES DE PUBLICACIÓN

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

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

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

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

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

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

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

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

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

El ordenamiento general de los manuscritos debe ser el siguiente:

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

Autores: nombres y apellidos; el primer lugar corresponderá al redactor del trabajo; el orden de los demás autores corresponderá con su contribución; al pie de la página aparecerá con una llamada (^{1,2,3...}) el cargo principal de cada autor. 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.

Métodos: Describir claramente como se seleccionaron los sujetos de investigación, sus características, el

cómo y por qué se realizó el estudio en una manera particular. Como se colectaron los datos. Identificar los métodos, aparatos y procedimientos. Identificar y describir brevemente los métodos estadísticos.

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

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

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

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

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

Artículos en revistas:

Nass de Ledo I, Marcano D, Quintero AR. Tumores del antro maxilar. Resultados con radioterapia. Rev Venez Oncol. 2000;12(1):9-18.

Libros y monografías:

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

Capítulo de un libro:

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

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

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

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

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

Envíe sus manuscritos a la siguiente dirección:

Revista Venezolana de Oncología

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

Av. José María Vargas, Santa Fe Norte,

Caracas 1080, Venezuela.

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

EDITORIAL

ALVARO GÓMEZ RODRÍGUEZ

PRESIDENTE SVO

Estar al frente de una sociedad científica en Venezuela, es compromiso, responsabilidad y trabajo, en especial la de Oncología, una institución con un prestigio, ganado gracias al elevado nivel académico de quienes la fundaron, la han presidido y de quienes actualmente forman parte de ella.

Durante estos 6 meses hemos mantenido contacto permanente, con los miembros de la Sociedad, la industria farmacéutica y las diferentes instancias de salud del país, en la búsqueda de mantener la actualización científica, la educación médica continua y sirviendo como soporte y asesoramiento, en la revisión del diagnóstico y las terapéuticas oncológicas nacionales.

Porello hemos avalado cursos de actualización, jornadas de biología molecular, congresos del área oncológica, presentación de nuevas moléculas en el tratamiento del cáncer, se ha reactivado la Sección de Oncología Médica, al frente de ella la Dra. Patricia Núñez y su junta directiva, llevándose a cabo dos extraordinarias reuniones de club de casos clínicos, con participación de los residentes y especialistas de las diferentes áreas de la oncología.

En nuestro compromiso de educación e información a la comunidad, con la colaboración del Dr. Héctor Arrechdera de la Facultad de Medicina UCV, y su equipo de SOS Telemedicina,

realizamos la serie hablemos de cáncer en lenguaje sencillo, 6 capítulos que son de fácil acceso en internet.

En el interior del país, hemos mantenido reuniones y reactivados los Capítulos Central y Sur-Oriental de la Sociedad, al frente de los cuales están el Dr. José R Prince y la Dra. Milagros Gutiérrez respectivamente, realizándose jornadas de trabajo en Valencia, curso de actualización en cáncer de cuello uterino en Puerto Ordaz, donde tuvimos una importante participación de los ginecólogos de la zona, aprovechándose también la oportunidad de juramentar la junta directiva del Capítulo Sur Oriental.

Por otra parte el Dr. Gerardo Barreto presidente del Capítulo Centro Occidental, importante miembro de nuestra Sociedad, realizó en Barquisimeto, la actividad "Actualización ASCO 2015", la cual fue todo un éxito.

Los médicos residentes en formación y los oncólogos de las nuevas generaciones son motivo de interés para la Sociedad, por ello los hemos apoyado en tres reuniones Halsted, Oncológico Padre Machado, Instituto Oncológico "Dr. Luis Razetti" y Hospital "Dr. Miguel Pérez Carreño" Valencia, reuniones de discusión de casos clínicos, revisión de la bibliografía, con un elevado nivel científico y académico, motivador para todos nosotros en la búsqueda de la excelencia de la práctica de la oncología.

Seguimos en nuestro compromiso de mantener una sociedad unida, solvente, seria y mantener la educación médica continua, por ello se realiza por primera vez una actividad dirigida para y por los residentes, como lo son las I Jornadas Nacionales Multidisciplinarias de los residentes de oncología de las diferentes especialidades, objetivo, motivar residentes de otras especialidades a que se dediquen a la oncología, compartir experiencias entre los residentes de los diferentes hospitales oncológicos donde hay posgrados de cirugía, medicina y radioterapia, y sobre todo las nuevas generaciones intercambien experiencias y se identifiquen con la Sociedad Venezolana de Oncología.

Para finalizar este editorial quiero mencionar, que la Junta Directiva previa solicitud del Capítulo Central (Carabobo, Aragua y Cojedes) y aprobación unánime del Consejo Nacional, donde contamos con la presencia de 9 ex presidentes de

la SVO, se decidió realizar, el XVII CONGRESO VENEZOLANO DE ONCOLOGÍA del 25 al 28 de octubre de 2016, en la ciudad de Valencia en el Hotel Hesperia WTC, por ello los invitamos a que nos apoyen asistiendo a nuestro magno evento, esperamos sus comentarios y sugerencias, hemos designados a la Dra. Milka González y al Dr. José Francisco Mata como los presidentes del Comité Científico, quienes con diferentes coordinadores elaboraran un programa científico atractivo que los anime a todos a Uds. a participar.

Bueno es recordar la actividad que desarrollamos a nivel de redes sociales, a cargo de la Dra. Ingrid Nass, lo cual nos hace estar más en contacto con nuestros miembros, informándolos de las diferentes actividades de la Sociedad.

Esperamos en esta situación país que nos ha tocado, continuar con el trabajo de la Sociedad y mantener la educación médica continua en el área de la oncología.

TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ADENOCARCINOMA DE PULMÓN PORTADORES DE MUTACIÓN DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO. EXPERIENCIA VENEZUELA

GEORGE OBLITAS, JEAN BUSTAMANTE, MARÍA B FUENTES, CRISTINA GARCÍA

INSTITUTO ONCOLÓGICO "DR. LUIS RAZETTI", UNIDAD ONCOLÓGICA VENEZUELA. SC. CARACAS, VENEZUELA

TRABAJO GANADOR PREMIO "DR. BERNARDO GUZMÁN BLANCO". 2014.

RESUMEN

OBJETIVO: El cáncer de pulmón representa la primera causa de muerte por cáncer en el mundo. Se conoce que la determinación de la mutación del *EGFR* permite emplear la terapia dirigida con inhibidores de la enzima tirosina quinasa. **MÉTODO:** Estudio observacional tipo analítico descriptivo con una población total de 296 pacientes con adenocarcinoma de pulmón a quienes se le realizó la determinación de la mutación del *EGFR*, obteniendo un total de 36 pacientes portadores de la mutación en Venezuela. **RESULTADOS:** La tasa de mutación representó el 12 %. El tipo más común de mutación se encuentra en el exón 21, seguido por el exón 19. Del total 31 pacientes recibieron tratamiento de primera línea con quimioterapia y 5 con inhibidores de tirosina quinasa. La mediana de supervivencia libre de progresión en pacientes que recibieron inhibidores de la tirosina quinasa fue 10 meses y para los que recibieron la quimioterapia fue 6 meses. Estos resultados fueron estadísticamente significativos ($P = 0,03$). En cuanto a la supervivencia global, no se encontró significancia estadística, probablemente debido al sobre cruzamiento del tratamiento. El beneficio clínico evidenciado en pacientes venezolanos que recibieron inhibidores de tirosina quinasa en primera línea fue superior a los que recibieron quimioterapia. **CONCLUSIÓN:** Se concluye que la terapia con inhibidores de la tirosina quinasa deben ser utilizados como primera línea de tratamiento en pacientes con adenocarcinoma de pulmón portadores de la mutación del *EGFR* o durante el curso de su enfermedad. **PALABRAS CLAVE:** Cáncer, pulmón, adenocarcinoma, mutación, *EGFR*, Venezuela.

SUMMARY

OBJECTIVE: Lung cancer is the leading cause of cancer death in world. It is known that the determinations of the epidermal grow factor receptor mutation allows targeted the therapy using inhibitors of the tyrosine kinase enzyme. **METHOD:** We do an observational descriptive and analytic study with a total population of 296 patients with diagnostic of lung adenocarcinoma, who underwent the determination of the epidermal grow factor receptor mutation; we obtaining a total of 36 patients with the mutation was performed in the Venezuelan patients. **RESULTS:** Represent the mutation rate of 12 %. The most common type of the mutation is located in exon 21, followed by exon 19. The total of 31 patients received the first line treatment with chemotherapy and 5 with the tyrosine kinase inhibitors. The median progression free survival in the patients receiving the tyrosine kinase inhibitors was 10 months for those who received chemotherapy was 6 months. These results were statistically significant ($P = 0.03$). Regarding the overall survival, no statistical significance was found, probably due to the over crossover in the treatment. The clinical benefit demonstrated in the Venezuelan patients receiving the tyrosine kinase inhibitors in first line treatment was higher than those who received chemotherapy treatment. **CONCLUSION:** In our work we are concluded that therapy with tyrosine kinase inhibitors should be used as first line treatment in patients with lung adenocarcinoma carriers of the mutation of *EGFR* or during the course of their disease. **KEY WORDS:** Lung, cancer, adenocarcinoma, *EGFR*, mutation, Venezuela.

Recibido: 12/02/2015 Revisado: 21/04/2015

Aceptado para publicación: 31/05/2015

Correspondencia: Dr. George Oblitas. Instituto

Oncológico "Dr. Luis Razetti". Calle Real de Cotiza,

San José. Tel: 04147941552.

E-mail: coyi23@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón lidera la principal causa de mortalidad por cáncer a nivel mundial, sin embargo, los avances terapéuticos han permitido lograr un beneficio clínico importante, aumentando la sobrevida libre de progresión y en algunos casos la sobrevida global de estos pacientes. Las dupletas basadas en platino tradicionalmente, han demostrado beneficio en el tratamiento de esta patología ⁽¹⁾ por lo que se considera tratamiento estándar. Un metanálisis con 16 estudios aleatorizados demostró mejorías en sobrevida en pacientes que recibieron quimioterapia, vs., mejores cuidados de soporte, por tanto las guías actuales de tratamiento recomiendan la combinación de platino con agentes antineoplásicos como docetaxel, paclitaxel, gemcitabina, vinorelbine y pemetrexed ⁽²⁾.

Recientemente las estrategias terapéuticas en la histología de adenocarcinoma de pulmón, como la terapia de mantenimiento y *switch*, han permitido este beneficio independientemente del estatus mutacional de los diferentes oncogenes, como se evidencia en los estudios *PARAMOUNT*, *AVAPERL*, *SATURN* Y *POINTBRAKE* ⁽³⁻⁶⁾.

Los avances en la biología molecular han cambiado completamente el concepto de que el tratamiento con quimioterapia ofrezca mayor beneficio clínico en pacientes portadores de la mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico sigla en inglés (*EGFR*) que la terapia dirigida contra esta mutación, como lo son los inhibidores de la enzima tirosina quinasa (erlotinib, gefitinib, afatinib), y esto, se ve reflejado en los diversos estudios clínicos donde se alcanza mayor eficacia clínica con menos toxicidad. Dentro de los hallazgos más importantes de la plataforma de mutaciones genéticas encontradas en el cáncer de pulmón

de células no pequeñas, se encuentra la determinación del estatus mutacional del exón 19 y 21 del receptor *EGFR*, porque ha permitido ofrecer terapia *target* o terapia personalizada a pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), ofreciendo en los portadores de esta mutación una mayor sobrevida libre de progresión y mayor calidad de vida ^(7,8). Importantes tasas de respuesta se han evidenciado en pacientes con otras mutaciones identificadas, tales como ALK-EML4, ROS y MET, que reciben tratamiento *target* ⁽⁹⁻¹¹⁾.

El *EGFR*, pertenece a la familia de los ERBB y es un receptor tirosina quinasa que juega un papel importante en la proliferación y diferenciación celular en condiciones fisiológicas y cáncer ⁽¹²⁾. En varios tipos de neoplasias, la sobreexpresión del *EGFR* está asociada comúnmente a pobre pronóstico, convirtiendo al *EGFR* en una diana para el tratamiento del cáncer ⁽¹³⁾.

Los inhibidores reversibles de la enzima tirosina quinasa y los anticuerpos monoclonales contra el dominio extracelular del receptor del *EGFR*, han demostrado ser eficaces en población seleccionada (*EGFR* mutado o sobreexpresado ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾), sin embargo, se han observado resultados no satisfactorios en estudios clínicos con inhibidores de la tirosina quinasa realizados en pacientes no seleccionados ⁽¹⁷⁾.

El estudio IPASS fue un estudio fase III que comparó gefitinib vs., quimioterapia estándar como primera línea en pacientes según características clínicas (pacientes asiáticos con adenocarcinoma que nunca hayan fumado o fumadores *light*). Aunque gefitinib fue superior en términos de sobrevida libre de progresión, las curvas de sobrevida se entrecruzaron a los seis meses con la de los pacientes que recibieron quimioterapia. Por otro lado, se observó en este estudio, que los pacientes que recibieron quimioterapia, obtuvieron mayores respuestas inicialmente, sin embargo, los que recibieron gefitinib mostraron respuestas posteriores. El

análisis molecular subsiguiente que incluyó un tercio de los pacientes, demostró que el beneficio fue superior en aquellos que tenían la mutación de *EGFR* positiva y que gefitinib no ofreció beneficio en la población portadora de *EGFR* no mutado, por lo que se concluyó que la presencia de la mutación del *EGFR* es un marcador predictivo de sobrevida en el tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa ⁽⁸⁾.

En población seleccionada para mutación del *EGFR*, el beneficio de estas moléculas vs., quimioterapia es superior. Se han realizado varios estudios fase III que demuestran esto ⁽¹⁸⁾. El estudio japonés NEJ 002 en el cual los pacientes fueron aleatorizados para recibir: gefitinib vs., carboplatino más paclitaxel en primera línea, y se observó un beneficio estadísticamente significativo en sobrevida libre de progresión de 10,8 meses vs. 5,4 meses sin embargo, no hubo diferencia en sobrevida global ⁽¹⁹⁾, estos resultados también se observaron en el estudio *OPTIMAL*, cuya población seleccionada eran portadores de la mutación del *EGFR* y asiáticos, en el cual se comparó el tratamiento con erlotinib vs., carboplatino más gemcitabina en primera línea ⁽²⁰⁾.

En el año 2009, fue publicado un estudio europeo donde se evidenció que la tasa de mutación del *EGFR* en población caucásica fue de 16 % y los pacientes que recibieron tratamientos con erlotinib, presentaron una sobrevida libre de progresión de 14 meses y mediana de sobrevida global de 27 meses ⁽¹⁵⁾. El estudio *EURTAC* aleatorizó pacientes a recibir dupletas basadas en platino vs., erlotinib, encontrándose una sobrevida libre de progresión de 9,7 meses para erlotinib vs., 5,2 meses de la quimioterapia. No se pudo obtener diferencias en sobrevida global porque se permitió el entrecruzamiento de tratamiento ⁽²¹⁾, demostrando que la terapia personalizada también es altamente efectiva en este tipo de población. En contraste, en el estudio *OPTIMAL* se observó 13,1 meses de

sobrevida libre de progresión lo cual podría corresponderse con mayor sensibilidad de la etnia asiática al tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa ⁽²⁰⁾. Basado en estos estudios clínicos, la sociedad europea recomienda el tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa en primera línea en pacientes portadores de la mutación del *EGFR* en el exón 19 o 21, similar a las recomendaciones publicadas por *NCCN*, quienes recomiendan el uso de erlotinib cuando existe positividad de la mutación del *EGFR*.

En 2011, se realizó en Venezuela un estudio para determinar la mutación del *EGFR* en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, con 296 pacientes encontrándose que la frecuencia de la positividad de la mutación del *EGFR* fue del 11,5 % (40 pacientes); de la cual el 59 % correspondió al exón 21, y 38 % al exón 19. En relación al sexo, la mutación del *EGFR* fue positiva en un 44 % para el sexo femenino y 56 % para el sexo masculino. La histología más frecuente encontrada en el estudio fue adenocarcinoma con un 97 % y para otras histologías un 3 % ⁽²²⁾.

Considerando lo ya expuesto, surge la necesidad de conocer las diferentes estrategias de tratamiento de primera línea aplicadas a los pacientes con CPCNP portadores de la mutación del *EGFR* en Venezuela.

OBJETIVOS

El objetivo primario del estudio es conocer el beneficio clínico en términos de sobrevida libre de progresión en relación con las diferentes estrategias terapéuticas (quimioterapia vs., inhibidores de la enzima tirosina quinasa), aplicadas en primera línea a pacientes venezolanos con diagnóstico de CPCNP portadores de la mutación del *EGFR*. El objetivo secundario es conocer la sobrevida global según las diferentes estrategias terapéuticas en primera línea.

MÉTODO

Se realizó un estudio observacional de tipo analítico descriptivo con una población total de 296 pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas a quienes se les realizó la determinación de la mutación del *EGFR* en sus diferentes exones, obteniendo una muestra de 36 pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas de histología tipo adenocarcinoma estadio IIIB-IV y portadores de la mutación del *EGFR* de todo el territorio nacional. La hoja de recolección de datos contenía las características basales de los pacientes mutados y el tratamiento en primera línea indicado. Los investigadores llenaron las hojas de recolección de datos de los diferentes centros de salud (hospitales y clínicas) en todo el país. Posteriormente se procedió al cálculo de la supervivencia libre de progresión y supervivencia global según los diferentes esquemas de tratamiento en pacientes mutados. Una vez obtenidos los datos se procedió a aplicar el tratamiento estadístico con la finalidad de conocer cuál estrategia terapéutica es la más adecuada para los pacientes portadores de la mutación del *EGFR*.

ANÁLISIS METODOLÓGICO

El presente estudio está basado en una investigación de carácter intervencionista, unicéntrica, prospectiva y longitudinal de dos meses en recolección de datos, en el mismo se utilizaron tres tipos de análisis diferentes el primero fue el análisis descriptivo en el cual se calculan medidas posición, el segundo es el análisis gráfico, el mismo es fundamentado en figuras de barras, diagramas de sectores, histogramas de frecuencia; los mismos encaminaron de forma segura las conclusiones y recomendaciones encontradas. El tercer análisis aplicado fue el de significación o validación estadística, el mismo se conceptualizó en la comparación de proporciones basados en la distribución de la

muestra para variables discretas, para variables continuas se utilizó comparación por diferencia de medias con varianzas desiguales basados en la distribución *T-student*. Todos los contrastes de hipótesis se realizaron con un $\alpha = 0,05$, es decir, una confianza del 95 %. Por otro lado el estudio de la supervivencia fue basado en procedimiento de Kaplan-Meier, conocido también como del "límite del producto". La característica distintiva del análisis con este método es que la proporción acumulada que sobrevive se calcula para el tiempo de supervivencia individual de cada paciente y no se agrupan los tiempos de supervivencia en intervalos. Por esta razón, es especialmente útil para este tipo de estudio, que utilizan un número pequeño de pacientes. El método de Kaplan-Meier incorpora la idea del tiempo al que ocurren los eventos. La validez de este método descansa en dos suposiciones:

Las personas que se retiran del estudio tienen un destino parecido a las que quedan.

El tiempo durante el cual una persona entra en el estudio no tiene efecto independiente en la respuesta.

Finalmente para la tabulación de resultados se utilizó el programa *Microsoft EXCEL*[®] y para el cálculo de estimadores y contrastes de hipótesis se utilizó *software* basados en lenguaje R para estadística computacional.

ANÁLISIS PROPUESTOS

Para la tabulación y análisis de datos se utilizó un programa de captura de datos estructurados *ad hoc* diseñado en *Epi Info del Centres For Disease Control & Prevention (CDC)*.

Se realizaron los siguientes análisis para la validación de consistencia de los datos:

- Análisis exploratorio de datos
- Análisis de homogeneidad de los datos
Para descripción de las variables
- Análisis descriptivo:
 - o Distribución de frecuencias absolutas y

- o porcentuales
- o Tablas de contingencia de doble entrada
- o Comparación de medias, medianas y dispersión por grupos en evaluación
- Análisis gráfico:
 - o Diagramas de sectores
 - o Gráficos de dispersión
 - o Histogramas de frecuencias
 - o Gráficos de barra
 - o Polígonos de frecuencia
 - o Curvas Roc
- Análisis de significación
 - o Análisis de sensibilidad y especificidad
 - o Contrastes propuestos:
 - Diferencia de medias
 - Diferencia de proporciones
 - Homogeneidad
 - Análisis de varianza (ANOVA)
 - o Significación (según el caso del contraste) basada en :
 - Distribución t-Student
 - Distribución Wilcoxon
 - Distribución Chi-cuadrado
 - Distribución normal

Todos los contrastes de hipótesis se realizaron con un $\alpha = 0,05$, es decir, una confianza del 95 %. Los contrastes fueron significativos cuando $P < 0,05$.

RESULTADOS

El diseño del estudio permitió que se seleccionaran de la población estudiada para determinación de la mutación del *EGFR* (296 pacientes), solo los pacientes portadores de la mutación (44 pacientes), que representa el 14 % con mutación activa del *EGFR* (exon 19 y 21). Posteriormente del total de los pacientes portadores de la mutación 8 pacientes no fueron elegibles para el estudio debido a data y

seguimiento incompleto. Por lo que 36 pacientes fueron elegibles para el análisis (Figura 1).

De los 36 pacientes portadores de la mutación activa del *EGFR*, 31 pacientes recibieron esquema de quimioterapia convencional en primera línea y solo 5 pacientes recibieron inhibidores de la tirosina quinasa en primera línea. Es importante mencionar que en relación al total de pacientes se pudo determinar los parámetros de sobrevida libre de progresión y sobrevida global (Figura 2 y 3).

Se observa que las variables tomadas para el estudio fueron porcentaje de la mutación, edad, género, estatus de fumador, histología y estatus funcional. Obteniendo los siguientes datos, la frecuencia de los pacientes estudiados con la mutación es del 12 %, en relación al género el 56 % representó el género masculino, los pacientes menores de 65 años representaron el 66 %, en relación al estatus de fumador el 89 % corresponde a exfumador y nunca fumador. La histología ADC representó 96 % de los pacientes con estatus mutacional (Cuadro 1).

Se observa que un beneficio clínico en término de sobrevida libre de progresión a favor de los pacientes mutados que recibieron en primera línea inhibidores de la tirosina quinasa (erlotinib y gefitinib) sobre los que recibieron quimioterapia. (10 meses vs. 6 meses) y alcanzó significancia estadística ($P = 0,039$).

En relación con la sobrevida global se observa que a pesar que el beneficio de los pacientes que fueron enrolados a recibir inhibidores de la tirosina quinasa en primera línea se mantiene, no alcanza significancia estadística ($P = 0,87$), y esto se debe a el fenómeno de entrecruzamiento que se obtiene debido a que ambos grupos al momento de la progresión recibieron la otra modalidad de tratamiento estudiada por lo que no se puede establecer el beneficio real en estos pacientes (Figura 2).

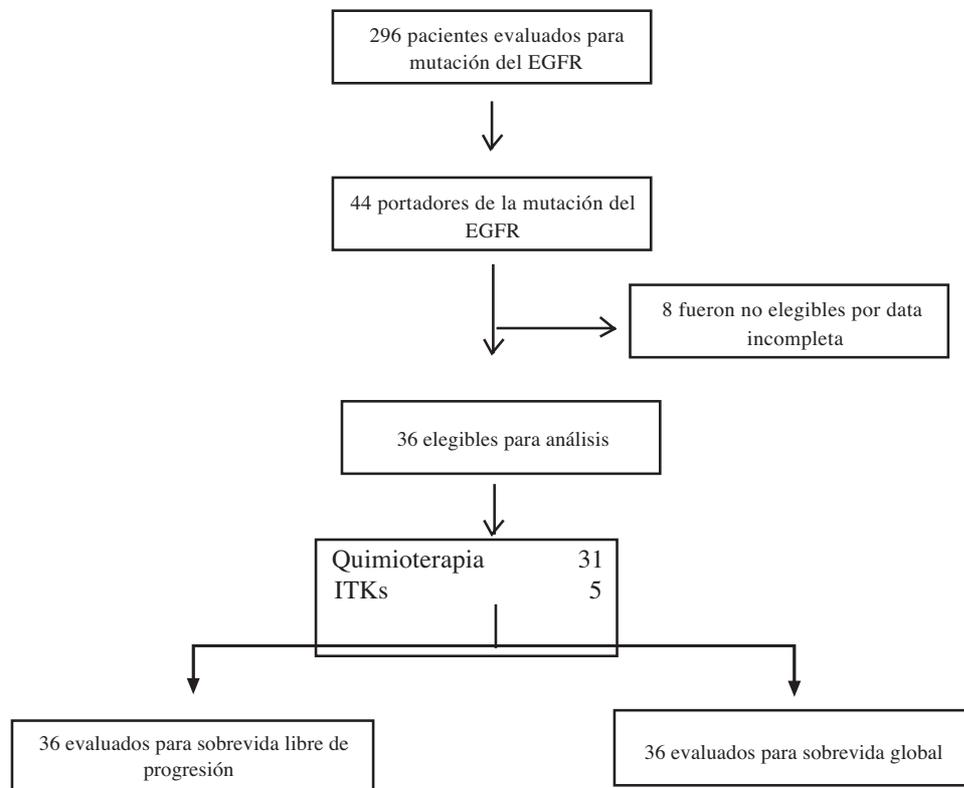


Figura 1. Enrolamiento del estudio.

DISCUSIÓN

La biología tumoral del cáncer de pulmón de células no pequeñas es amplia, se conoce en gran parte que este tumor obedece a un proceso gradual de mutación compleja y selección clonal. Tales como mutaciones puntuales, translocaciones y amplificaciones de genes que confieren un mayor crecimiento y reproducción celular y sobrevida de la célula tumoral ⁽²³⁾. En relación con la adaptación a la terapia la presencia de mutaciones activadoras pueden ser asociadas con

una sensibilidad a la terapia *target* antineoplásica como se observa en el caso de la mutación *EGFR* y *ALK-EML4* ^(24,25). Los pacientes con enfermedad avanzada quienes presentan mutación *EGFR* no presentan beneficios de la estrategia de tratamiento de primera línea con dupletas basadas en platino, los estudios aleatorizados muestran mayor tasa de respuestas global y sobrevida libre de progresión asociados con monoterapia anti *EGFR* (erlotinib, gefitinib, afatinib) ^(19,20,21,26).

La tasa de mutación de *EGFR* representa en nuestro país un 11,5 % basada en un total de 395 pacientes a quienes se le realizó la determinación de la mutación ⁽²²⁾, al comparar estos datos con

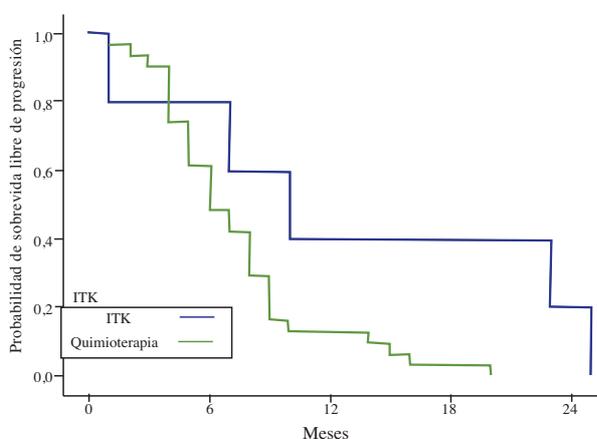


Figura 2. Sobrevida libre de progresión según tratamiento utilizado.

ITKS

Nº en riesgo	5	3	2	1	0
Nº de eventos	0	2	3	4	5

Quimioterapia

Nº en riesgo	31	15	4	1	0
Nº de eventos	0	16	27	30	31

	Mediana	95 % Intervalo de confianza	Log Rank Test, Mantel CCOx P-valor
ITKS	10	4 - 15	0,039
Quimioterapia	6	4 - 7	

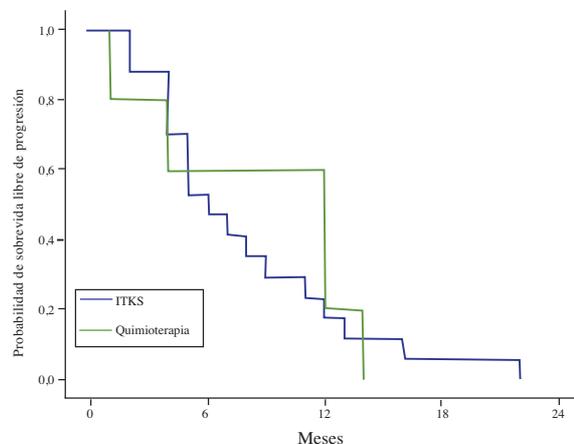


Figura 3. Sobrevida global según tratamiento utilizado.

Quimioterapia

No. En riesgo	31	17	11	4	0
No. De eventos	0	11	17	27	31

ITKS

No. En riesgo	5	3	2	1	0
No. De eventos	0	2	3	4	5

	Mediana	95 % Intervalo de confianza	Log Rank Test, Mantel COx P-valor
ITKS	12	5 - 19	0,807
Quimioterapia	6	4 - 8	

estudios latinoamericanos se puede observar que la mutación del *EGFR* en nuestra población está presente pero en menor porcentaje que la referencia para América Latina la cual representa

el 35,8 %⁽²⁷⁾. Por lo que ya conociendo que existe una terapia dirigida contra un blanco mutacional como los inhibidores de la enzima tirosina quinasa del *EGFR* (erlotinib, gefitinib,

Cuadro 1. Características basales de los pacientes

Variable	Todos los pacientes (n=296)	Pacientes portadores de la mutación EGFR n=36)	Todos los pacientes (n=296)	Pacientes con mutación del EGFR (n=36)
	Número de pacientes (%)		Intervalo de confianza 95 %	
Total				12,2 % (8 % - 16 %)
Género				
Femenino	149 (50)	16	11 (5 - 15)	44 (27 - 61)
Masculino	147 (50)	20	14 (8 - 15)	56 (39 - 73)
Edad (años)				
20 - 45	28 (9)	9	31 (12 - 45)	24 (9 - 38)
45,1 - 65	164 (55)	15	9 (5 - 14)	44 (27 - 61)
65,1 y más	101 (34)	12	12 (5 - 17)	32 (17 - 48)
Error de data	3 (1)			
Historia tabáquica				
Fumador actual	155 (52)	17	11 (8- 18)	47 (42 - 75)
Ex fumador	26 (9)	4	15 (0 - 18)	11 (0 - 14)
Nunca fumador	99 (33)	15	15 (4- 16)	42 (14 - 45)
Error de data	16 (5)			
Tumor				
ADC	263 (89)	35	13% (9 - 17)	96 (90 - 100)
Error de data	33 (11)			
ECOG				
0	114 (39)	10	9 (3 - 13)	26 (12 - 41)
1	102 (34)	12	12 (5 - 17)	32 (17 - 48)
2	1 (1)			
>2	15 (5)	4	27 (4- 49)	11 (1- 23)
Error de data	62 (21)			

afatinib), se justifica en nuestro país que se debe ser el tratamiento de elección para este grupo de pacientes

Al comparar los resultados obtenidos con diversos estudios referenciales se demuestra que la supervivencia libre de progresión de los pacientes

que recibieron en primera línea inhibidores de la tirosina quinasa, fueron similares a estos estudios y claramente se confirma que el determinante de la eficacia clínica es la presencia de la mutación del *EGFR* y no las características clínicas del paciente. El estudio OPTIMAL que utilizó

erlotinib en pacientes chinos con mutación del *EGFR* mostró beneficio clínico de uso de esta molécula en primera línea vs., quimioterapia aunque la diferencia en sobrevida no se puede definir debido al entrecruzamiento de las curvas de sobrevida porque los pacientes fueron alternados a recibir el otro brazo de tratamiento al presentar la progresión⁽²⁰⁾.

Los resultados del estudio EURTAC que compara erlotinib con dupletas de platino en primera línea en pacientes caucásicos portadores de la mutación *EGFR* permitió observar una mediana de sobrevida libre de progresión de 9,7 meses y alcanzó significancia estadística, no obstante dicho estudio no permitió observar el beneficio en término de sobrevida global debido a él entrecruzamiento de tratamiento permitido en el estudio.

Existe una importante evidencia clínica que avala el uso de inhibidores de la tirosina quinasa del *EGFR* en primera línea en pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas estadio avanzados y portadores de la mutación del *EGFR* que garantizan una terapia *target* que se traduce en mejoría de la sobrevida libre de progresión y calidad de vida de estos pacientes.

El beneficio clínico se evidencia en pacientes venezolanos que albergan la mutación de *EGFR* cuando se tratan con inhibidores de la tirosina quinasa, este beneficio fue superior comparada con los pacientes que recibieron la quimioterapia. Estos resultados son similares a los que se evidencia en ensayos clínicos realizados en diversas poblaciones. En cuanto a la supervivencia global, no se encontró significancia estadística, probablemente debido al sobre cruzamiento del tratamiento. Sobre esta base se puede concluir que los inhibidores de la tirosina quinasa son una terapia *target* que deben utilizarse como tratamiento de primera línea en pacientes con mutación de *EGFR* o durante el curso de su enfermedad.

REFERENCIAS

- Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. The Eastern Cooperative Oncology Group: Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002;346:92-98.
- NSCLC meta-analyses collaborative group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 6 randomized controlled trials. *J Clin Oncol.* 2008;26(28):4617-4625.
- Paz-Ares L, De Marinis F, Dediu, Thomas MM, Pujol JL, Bidoli P, et al. PARAMOUNT: Final overall survival (OS) results of the phase III study of maintenance pemetrexed (pem) plus best supportive care (BSC) versus placebo (plb) plus BSC immediately following induction treatment with pem plus cisplatin (cis) for advanced nonsquamous (NS) non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2012;30(Suppl):abstr LBA7507.
- West J. Preliminary Results from the AVAPERL Study: Alimta/Avastin maintenance in NSCLC. Disponible en: URL:<http://cancergrace.org/lung/2011/09/26/avaperl-prelim-results>.
- Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cienas S, Szczésna A, Juhász E, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: A multicentre, randomized, placebo-controlled Phase III study. *Lancet Oncol.* 2010;11(6):521-529.
- Patel JD, Bonomi P, Socinski MA, Govindan R, Hong S, Obasaju C, et al. Treatment rationale and study design for the point break study: A randomized, open-label phase III study of pemetrexed/carboplatin/bevacizumab followed by maintenance pemetrexed/bevacizumab versus paclitaxel/carboplatin/bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV non squamous non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2009;10(4):252-256.
- Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med.* 2009;361(10):958-967.
- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361(10):947-957.
- Bergethon K, Shaw AT, Sai-Hong I, Katayama R, Lovly

- CM, McDonald NT, et al. ROS1 Rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol.* 2012;30(8):863-870.
10. Crinò L, Kim D, Riely GJ, Janne PA, Blackhall FH, Camidge DR, et al. Initial phase II results with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): PROFILE 1005. *J Clin Oncol.* 2011;29(Suppl):abstr 7514.
 11. Cipriani NA, Abidoye OO, Vokes E, Salgia R. MET as a target for treatment of chest tumors. *Lung Cancer.* 2009;63(2):169-179.
 12. Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(36):13306-13311.
 13. Sequist LV, Martins RG, Spigel D, Grunberg SM, Spira A, Jänne PA, et al. First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2008;26(15):2442-2449.
 14. Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu YL, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): A randomized phase III trial. *Lancet.* 2008;372(9652):1809-1818.
 15. Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med.* 2009;361(10):958-967.
 16. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med.* 2010;362(25):2380-2388.
 17. Thatcher N, Chang A, Parikh P, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, von Pawel J, et al. Gefitinib plus BSC in previously treated patients with refractory advanced NSCLC: Results from a randomized placebo-controlled, multicenter study (IRESSA survival evaluation in lung cancer). *Lancet.* 2005;366(9496):1527-1537.
 18. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): An open label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(2):121-128.
 19. Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol.* 2013;24(1):54-59.
 20. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): A multicenter, open-label, randomized, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011;12(8):735-742.
 21. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): A multicenter, open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):239-246.
 22. Oblitas AG, Fuentes MB, Rodriguez JJ, Garcia C, Perez MA, Kubicek K, et al. Epidermal growth factor receptor mutation in non-small cell lung cancer: Venezuelan experience. *J Clin Oncol.* 2013;31(Suppl):abstr e22060.
 23. Greulich H, Chen TH, Feng W, Jänne PA, Alvarez JV, Zappaterra M, et al. Oncogenic transformation by inhibitor sensitive and resistant EGFR mutants. *Plos Med.* 2005;2(11):e313.
 24. Cataldo VD, Gibbons DL, Perez-Soler R, Quintas-Cardama A. Treatment of non-small cell lung cancer with erlotinib or gefitinib. *N Engl J Med.* 2011;364(10):947-955.
 25. Garber K. ALK, lung cancer, and personalized therapy: Portent of the future? *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(10):672-675.
 26. Solca F, Dahl G, Zoepfel A, Bader G, Sanderson M, Klein C, et al. Target binding properties an cellular activity of Afatinib (BIBW 2992), an irreversible ErbB family blocker. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012;343(2):342-350.
 27. Arrieta O, Cardona AF, Gallo A, Bramuglia GF, Campos-Parra AD, Serrano SC, et al. Genotyping non-small cell lung cancer (NSCLC) in Latin America (LATAM). *J Clin Oncol.* 2011;29(Suppl):abstract. e21155.

CORRELACIÓN DE BIOMARCADORES (HE4 Y CA 125), CLÍNICA, IMAGINOLOGÍA E HISTOLOGÍA EN CÁNCER DE OVARIO

JOAQUÍN CABRERA, FRANCO J CALDERARO DI R, SUNANGELA ESCALONA B, ROBERTO CARRILLO, HERIBERT SAEZ R

SERVICIO ONCOLÓGICO HOSPITALARIO (IVSS), CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

OBJETIVO: Evaluar la efectividad del HE4 como agente biomarcador en pacientes con impresión diagnóstica de cáncer de ovario, que ingresaron al servicio de Ginecología Oncológica del Servicio Oncológico Hospitalario IVSS, en el período comprendido enero-noviembre 2013. **MÉTODO:** Estudio tipo ensayo clínico, donde 15 pacientes con tumoraciones pélvicas, con diagnóstico presuntivo de cáncer de ovario, que ingresaron a este centro, las cuales cumplieron con los criterios de inclusión preestablecidos, se les realizó estudios de imágenes (ecosonograma pélvico y TAC abdomino-pélvico) y laboratorios (Ca 125 y HE4), conformaron el grupo de estudio y se analizaron los resultados. Ca125 y HE4 valores de corte fueron 35 UI/mL y 70 pmol/L, respectivamente. **RESULTADOS:** Las concentraciones HE4 y Ca125 fueron significativamente mayores en las pacientes con cáncer de ovario, en comparación con los observados en pacientes con enfermedad benigna. Los resultados de HE4 de este estudio confirman la alta sensibilidad y especificidad de esta molécula sobre Ca125, para cáncer epitelial de ovario (90 % frente a 83 % y 75 % vs. 66 %, respectivamente). Los valores del área bajo la curva resultaron en 0,96 para HE4 (con índice de confiabilidad del 95 %, 0,90 a 1,0) y 0,82 para Ca125 (índice de confiabilidad del 95 %, 0,70-0,94) (“estadísticamente significativo” $P < ,01$). **CONCLUSIÓN:** La medición de las concentraciones séricas de HE4, junto con las del Ca125, puede proporcionar una mayor precisión para la detección de cáncer de ovario epitelial.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, ovario, epitelial, Ca 125, HE4.

SUMMARY

OBJECTIVE: The objective of this work is evaluate the effectiveness of HE4 as a biomarker agent in patients with presumptive diagnostic of ovarian cancer, admitted to the Gynecologic Oncology's Service, Service Oncologic Hospital - IVSS, in the period from January to November 2013. **METHODS:** A clinical trial study in the Gynecologic Oncology's Service. 15 patients with pelvic masses, with a presumptive diagnosis of ovarian cancer, which has been admitted to this center, who enter in the predetermined inclusion criteria, and has imaginologic studies (pelvic US, abdominal -pelvic CT) and seric levels of Ca 125 and HE4, are the study group, and the results were analyzed. Ca125 and HE4 cut off values were 35 IU/mL, and 70 pmol/L respectively. **RESULTS:** The serum concentrations of HE4 and Ca125 were significantly higher in patients with ovarian cancer compared with those observed in patients with benign disease. HE4 results of this study confirm the higher sensitivity and specificity of this molecule on epithelial ovarian cancer than Ca125 (90 % versus 83 % and 75 % versus 66 % respectively). The values of area under the curve (AUC) resulted in 0.96 for HE4 (with index of 95 % confidence 0.90 to 1.0) and 0.82 for Ca 125 (reliability index 95 % 0.70 - 0.94) (“statistically significant” $P < 0.01$) **CONCLUSION:** The measurement of serum HE4 in conjunction with CA 125, can provide higher accuracy for detecting epithelial ovarian cancer.

KEY WORDS: Cancer, ovarian, epithelial, Ca 125, HE4.

Recibido: 24/03/2015 Revisado:15/07/2015

Aceptado para publicación:30/09/2015

Correspondencia: Dr. Joaquín Cabrera. Servicio Oncológico Hospitalario IVSS. Urbanización Los

Castaños, Calle Alejandro Calvo Lairer, Planta Baja, El Cementerio, Caracas, Venezuela. Tel: 0414-4288814
E-mail: drcabrera2010@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario representa cerca del 4 % de todos los cánceres en las mujeres con un riesgo global alrededor de 1,4 %^(1, 2). El 60 %-70 % de los casos se diagnostican en etapas avanzadas con una tasa de supervivencia a 5 años <40 %^(3,4). Aunque las mayorías de masas pélvicas tienen una morfología claramente benigna, pueden dar lugar a problemas de interpretación de las imágenes. En tales casos, un enfoque preliminar puede incluir la determinación de marcadores tumorales como el Ca125, que cuando está elevado puede causar sospecha de malignidad⁽⁵⁻⁷⁾. Típicamente, un marcador tumoral ideal debería ser fácil de medir y ser reproducible. El resultado positivo solo debería producirse en pacientes con tumores malignos, y los niveles cuantitativos se deben correlacionar con el estadio clínico y la respuesta al tratamiento. Aunque el Ca125 es el marcador biológico del cáncer de ovario más utilizado en la práctica clínica, su sensibilidad en etapa temprana del cáncer de ovario es de 23 %-50 % y además, aumenta en otros casos de diferente origen fisiológico y patológico, tales como la menstruación, embarazo, la endometriosis, pleuritis y peritonitis entre otros. Por lo anterior, no se recomienda para la detección regular o diagnóstico del cáncer⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Con el fin de mejorar la detección de la patología tumoral de ovario a través de muestras de sangre, se evaluaron marcadores nuevos; recientemente, la atención se ha centrado en la proteína del epidídimo humano 4 (*Human Epididymis Protein 4; HE4*), un nuevo biomarcador, también denominado *WFDC2* (*WAP four-disulfide core domain protein 2*) compuesto de ocho residuos de cisteína. Aprobada por la administración de alimentos y medicamentos de EE.UU (*FDA*) para la monitorización de la recurrencia de cáncer de ovario en 2009⁽¹¹⁻¹³⁾.

Se identificó inicialmente en el epitelio del epidídimo distal y originalmente se prevé que sea un inhibidor de la proteasa implicada en la maduración de los espermatozoides. Varios estudios analizaron la expresión de la proteína HE4 en diferentes tejidos, y se encontró que aumentó en algunos adenocarcinomas pulmonares, cáncer de endometrio, de mama, mesoteliomas, y con menos frecuencia, gastrointestinales, renales y carcinomas de células de transicionales. Se evidenció, que se expresa en el tejido ovárico normal, pero se sobre-expresa en los cánceres de ovario, particularmente en el tipo histológico epitelial⁽¹³⁾.

Gracias a la producción de dos anticuerpos monoclonales (90.1.6 y 71.1.1.13) un test ELISA ha sido desarrollado para medir los niveles séricos de HE4. Algunos estudios mostraron niveles elevados en los pacientes con tumores ováricos, y comparando los resultados con Ca125 se ha concluido HE4 que tiene una sensibilidad similar, pero con un aumento de la especificidad⁽¹⁴⁾.

En varios estudios, demostraron que el gen HE4 se sobre-expresa en pacientes con carcinomas de ovario⁽¹⁵⁾. Este hallazgo fue confirmado posteriormente por varios estudios de perfiles de expresión de genes⁽¹⁶⁾. Estudios recientes también han demostrado que HE4 es relativamente específico dentro del grupo de carcinomas epiteliales de ovario, con un patrón de expresión predominantemente limitado a los tipos serosos y endometrioides. Más específicamente, llegaron a la conclusión de que del 93 % al 100 % de los cánceres epiteliales de ovario serosos y endometrioides expresan HE4, mientras que solo el 50 % de los carcinomas de células claras y el 0 % de los tumores mucinosos fueron positivos, respectivamente⁽¹⁷⁾.

En virtud de los aspectos anteriormente planteados, surge la inquietud de evaluar la eficacia y seguridad del HE4 como biomarcador en el cáncer de ovario, en pacientes que ingresan al Servicio de Ginecología Oncológica del

Servicio Oncológico Hospitalario IVSS (Hospital Oncológico Padre Machado); para así ofrecer una alternativa terapéutica de primera línea en el tratamiento de esta patología, y de esta forma proporcionar un grado de bienestar óptimo a las pacientes y por consiguiente minimizar los días de hospitalización y tratamiento, por ende, ofrecer una mejor calidad de vida.

MÉTODO

Se realizó un estudio tipo ensayo clínico, en el Servicio de Ginecología Oncológica del Servicio Oncológico Hospitalario IVSS (Hospital Oncológico Padre Machado), entre el período enero y octubre 2013; la población de estudio, fue constituida por 18 pacientes con impresión diagnóstica de cáncer de ovario que ingresaron a este centro y que cumplían con los criterios de inclusión preestablecidos: pacientes de cualquier edad, con diagnóstico de cáncer de ovario, que ingrese al Servicio de Ginecología Oncológica del Servicio Oncológico Hospitalario IVSS (Hospital Oncológico Padre Machado), y/o toda paciente con diagnóstico de patología ovárica que acepte participar en el protocolo de estudio; sin embargo, debido a que 3 de estas pacientes abandonaron el estudio por no acudir a las consultas controles sin causa justificada, quedaron un total de 15 pacientes al final del estudio.

A todas las pacientes se les explicó de manera detallada los procedimientos que se les realizó y una vez aclaradas sus dudas, firmaron el consentimiento informado. Se trasladaron a la sala de examen físico; posteriormente se inició la exploración médica minuciosa y llenado de la historia clínica detallada, asimismo, se le indicaron estudios de imágenes (Ultrasonido, TAC o RMN) y laboratorio (donde estaban incluidos los biomarcadores HE4 y Ca 125). Se registraron los hallazgos obtenidos en la historia

clínica. Los datos fueron registrados en una tabla de contenido diseñada para tal fin. Posteriormente las pacientes se intervinieron quirúrgicamente realizando cirugía estadiadora de ovario, y subsecuente evaluación anatomopatológica de la pieza quirúrgica. Por último, se realizó un análisis de todos los resultados obtenidos donde se representaron en cuadros relacionando las variables intervinientes; se presentaron datos agrupados, con frecuencia absoluta y acumuladas que se representarán porcentualmente, se utilizó la prueba de Chi cuadrado para la corroboración de significancia estadística, complementariamente los datos se representaron gráficamente, para su interpretación y de esta manera llegar a las conclusiones y recomendaciones pertinentes.

RESULTADOS

La edad promedio de las pacientes estudiadas fue de 43 años ($De \pm 15,7$). El 13,33 % tenían una edad inferior o igual a los 30 años, el 46,67 % edades comprendidas entre los 31 y 40 años, otro 13,33 % se encontraban entre los 41 a 50 años y el 26,67 % restante en edad mayor o igual a 51 años.

Los valores antropométricos medios de las pacientes fueron de 1,58 m ($De \pm 0,05$), mientras que el peso fue de 66,6 kg ($De \pm 10,2$).

El índice de masa corporal (IMC) presentado por la población en estudio, fue de 26,62 kg/m² ($De \pm 3,2$). Cuando se dividió esta variable en tres categorías se obtuvo que un 33,33 % de las pacientes, tenían un IMC inferior a 25 kg/m² (pacientes con normo-peso); un 46,67 % un IMC entre 25 y 29,9 kg/m² (pacientes con sobrepeso) y un 20 % con IMC mayor o igual a 30 kg/m² (pacientes con obesidad).

El principal motivo de consulta fue el dolor abdominal con trastornos gastrointestinales con un 46,67 % de los casos. En la Figura 1 se muestran los motivos de consulta.

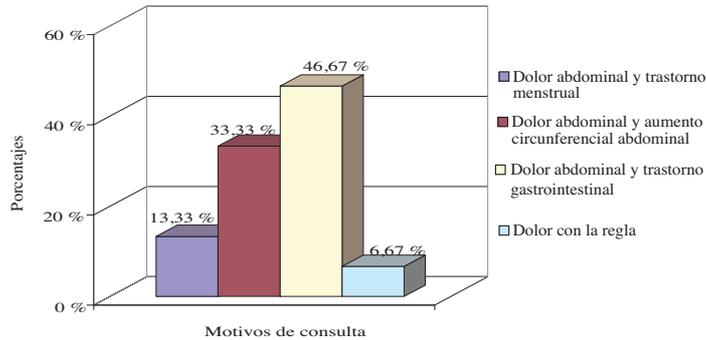


Figura 1. Relación de los motivos de consulta de las pacientes.

La evaluación física, abdominal y ginecológica se efectuó en todas las pacientes. Los hallazgos clínicos de la exploración se muestran en la Figura 2.

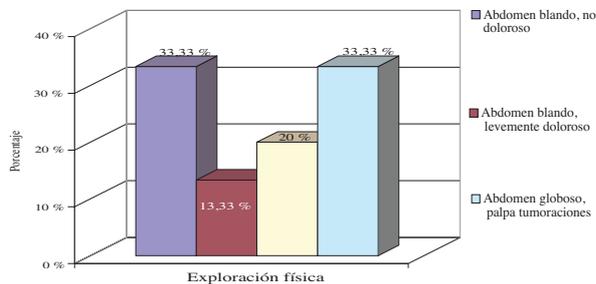


Figura 2. Resultados de la exploración física.

Se realizaron TAC abdomino-pélvico a todas las pacientes. El resultado del estudio concluyó la presencia de tumoraciones en todas las pacientes. La ascitis se encontró en el 33,33 % de los casos y un 6,67 % presentó tumor para-uterino bilateral.

El promedio del tamaño de los ovarios fue de 7,4 cm (De±3,2), con mayor prevalencia de tumoraciones en el ovario izquierdo (60 %).

Cuadro 1. Localización, promedio y DE según hallazgos de TAC

Ovario	%	Tamaño promedio	Desviación
Derecho	33,33	7,6	± 2,5
Izquierdo	60	7,2	± 3,7
Ambos	6,67	8	

Se realizó ultrasonido (pélvico y transvaginal) a todas las pacientes. Los resultados se muestran en el siguiente cuadro.

Cuadro 2. Hallazgos con el ultrasonido

Hallazgos	%
Tumor eco mixto sin ascitis	53,33
Tumor eco mixto y ascitis	26,67
Tumor eco mixto predominantemente quístico	6,66
Tumor eco mixto bilateral	6,66
Tumor eco mixto con papilas en el interior	6,66

Como se puede apreciar la mayoría de las pacientes presentaron por ultrasonido, tumoraciones eco mixtas sin ascitis. De la prueba se extrae además, que hay predominio de un 53,33 % de tumoraciones en el ovario izquierdo y un 6,67 % de tumor eco mixto bilateral.

A continuación se muestra un cuadro donde se relaciona la detección de tumoraciones en exploración física y por TAC.

Cuadro 3. Detección de tumores por exploración física y por TAC

Tumores	Exploración física	Tomografía
Presente	8	15
Ausente	7	0

El 53,33 % de las pacientes mostraron correlación entre los resultados encontrados durante la exploración física y la TAC, respecto a la presencia o ausencia de tumoraciones.

A continuación se determinaron los valores de sensibilidad y especificidad para el marcador Ca125, de acuerdo a los resultados de laboratorio aplicados a las pacientes, tomando como prueba el estudio anatomopatológico definitivo.

Cuadro 4. Diagnóstico cáncer ovárico marcador Ca125

Ca125	ENFERMO	SANO	TOTALES
Positivo	8	3	12
Negativo	3	1	3
Total	11	4	15

Sensibilidad: 83 % Especificidad: 67 %

La estimación del valor que predice la positividad o negatividad de una prueba, puede obtenerse a partir del conocimiento de la sensibilidad y especificidad de la misma y de la probabilidad de la enfermedad relevante en la población general. Señala que “para obtener la estimación de estos valores de predicción se utiliza el teorema de Bayes, teorema de probabilidad”. Para tal fin se tomó como probabilidad a priori de cáncer de ovario un 10,1 según el grupo mundial de estadísticas, obteniéndose un VP+=21 % y un VP- = 30 % ⁽¹⁶⁾. El valor promedio de Ca 125 fue de 287,13 UI/mL con una desviación estándar \pm 383,46 UI/mL, con un valor menor de 25 y un valor mayor de 1 185, tomando como valor normal cifras de 0-35 UI/mL.

Seguidamente se establecieron los valores de sensibilidad y especificidad para el marcador HE4 de acuerdo a los resultados de las pruebas de laboratorio aplicadas a las pacientes, tomando como prueba el estudio anatomopatológico definitivo.

Cuadro 5. Diagnóstico cáncer ovárico marcador HE4

HE4	ENFERMO	SANO	TOTALES
Positivo	10	1	11
Negativo	1	3	4
Total	11	4	15

Sensibilidad: 91 % Especificidad: 75 %

Utilizando el teorema de Bayes (anteriormente descrito), se determinaron los valores predictivos positivos y negativos para el marcador HE4, obteniéndose los siguientes resultados para VP+: 29 % y VP-: 50 %.

El valor promedio de HE4 fue de 197,8 pmol/L con una desviación estándar $\pm 148,7$ pmol/L, con un valor menor de 50 y un valor mayor de 450, tomando como valor normal cifras de 0-70 pmol/L.

En cuanto a los niveles séricos de Ca125 y HE4, según el estadio y tipo histológico se detalla en el Cuadro 6.

Cuadro 6. Niveles séricos de Ca125 y HE4 según estadio.

Estadio	Número de pacientes	%	Promedio	
			Ca125	HE4
I	5	33,33	64,6	228,8
II	2	13,33	209	262,5
III	4	26,67	810,75	351,25
Patología benigna	4	26,67	89,25	60,75

Cuadro 7. Niveles séricos de Ca125 y HE4 según tipo histológico

Tipo histológico	Número de pacientes	%	Promedio	
			Ca125	HE4
Seroso (M)	9	60,00	394,44	213,22
Mucinoso (M)	1	6,66	50	355
Endometroide (M)	1	6,66	350	450
Endometrioma (B)	3	20,00	105,66	64,33
Teratoma maduro (B)	1	6,66	40	75

Leyenda: (M) Maligno (B) Benigno.

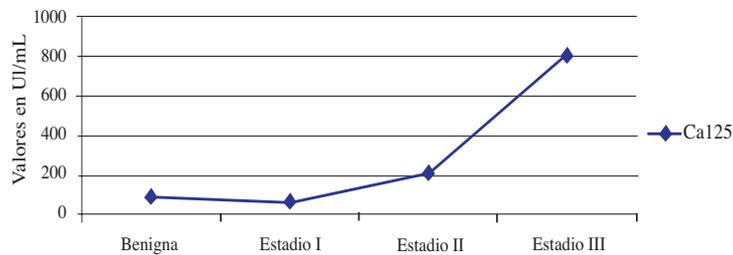


Figura 3. Relación marcador tumoral y estadio.

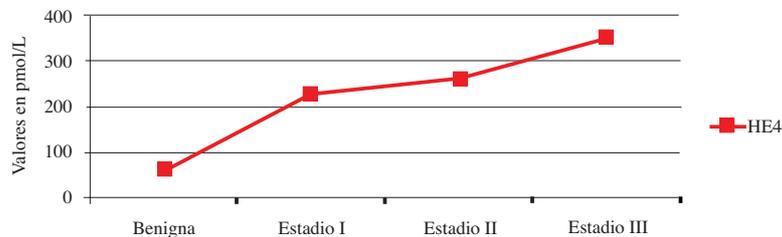


Figura 4. Relación marcador tumoral y estadio.

De las 15 pacientes que conforman el estudio, el 60 % presentaron diagnóstico para cáncer de ovario seroso papilar, 6,66 % cáncer de ovario mucinoso e igual porcentaje de cáncer endometroide. Un 26,67 % de las pacientes fueron casos benignos siendo la tumoración de mayor presencia en esta muestra el endometrioma.

El coeficiente de correlación (llamado también momento producto de Pearson), es una medida de la relación entre dos características y se simboliza por "r". Este valor oscila desde -1 a +1, en el que describe una línea negativa perfecta para -1 y una línea positiva perfecta para +1. Una $r=0$ significa que no existe ninguna relación entre las dos variables o características a comparar. Si observamos la figura anterior, la línea que representa al HE4 tiene más forma de recta que la que representa al Ca125. Cuando el valor de "r" es 1, podemos decir que existe una relación directamente proporcional entre las variables en estudio, y cuando r tiende a -1, podemos decir que entre las variables hay una relación inversamente proporcional.

El coeficiente de correlación entre el valor del marcador Ca125 y el estadio de la paciente es $r=0,85$ y el valor de correlación del marcador HE4 con respecto al estadio es $r=0,96$. Ambos marcadores tienen valores estadísticamente significativos considerándose como bueno el del Ca125 y muy bueno el del HE4. Esto quiere decir que existe una muy buena relación directamente proporcional entre el valor del HE4 y el estadio de la enfermedad.

En cuanto al tamaño de la tumoración y el marcador tumoral, los coeficientes de correlación no dieron cifras estadísticamente significativas, es decir, que los valores de este estudio no guardan ninguna relación entre los marcadores y el tamaño de los ovarios. Para el marcador Ca 125 el valor de correlación fue negativo $r=-0,23$ y para el marcador HE4 el índice de correlación fue $r=0,11$.

Comparando los valores promedios de los

marcadores en cuanto al diagnóstico de paciente sano, el HE4 fue el mejor. Este marcador arrojó valores promedio de 60,75 pmol/L, recordando que este marcador tumoral es negativo para cifras menores o iguales a 70 pmol/L. Por el contrario, el Ca125 tuvo un promedio de 89,25 UI/mL y su valor teórico negativo es de cifras menores o igual a 35 u/mL.

DISCUSIÓN

A pesar del desarrollo de nuevos tratamientos y terapias diseñadas para mejorar la tasa de supervivencia global, el cáncer de ovario sigue siendo el más mortal del tracto reproductor femenino. La tasa de supervivencia a cinco años es del 90 % cuando la enfermedad se limita a los ovarios, pero esta supervivencia general es escasa, porque solo el 25 % de los casos se encuentran en etapa temprana. Desafortunadamente, la mayoría de los casos son diagnosticados en las etapas tardías de la enfermedad, cuando las tasas de supervivencia a cinco años son inferiores al 20 %, debido a que la mayoría de las pacientes presentan enfermedad metastásica. Esto además contribuye a empeorar el pronóstico. La falta de señales precisas de alerta temprana, es uno de los factores que contribuyen más al hecho de que solo 25 % de los tumores de ovario se identifican en el estadio I⁽¹⁸⁾.

La incidencia de cáncer de ovario en el año en estudio en nuestro centro, fue de 9,22 %, lo cual representa una frecuencia de 1:11 casos de la esfera ginecológica, cifras estas que no difieren de los valores de incidencia a nivel nacional e internacional. Las cuales oscilan entre el 9 % y 16 %.

El Ca125 es todavía el único marcador tumoral recomendado como un indicador de diagnóstico o pronóstico y para el seguimiento de recurrencia de la enfermedad después de la cirugía y la

quimioterapia adyuvante ⁽¹⁹⁻²¹⁾. El principal inconveniente del Ca125 es la falta documentada de especificidad, este marcador puede mostrar niveles superiores al percentil 95 de los valores normales en una proporción significativa de mujeres con enfermedades benignas o malignas ⁽²²⁾. Por consiguiente, ha habido muchos esfuerzos para mejorar el rendimiento diagnóstico del Ca125. Entre ellos, una relevancia importante se ha atribuido recientemente al HE4, que es uno de los marcadores más prometedor para la mejora de la sensibilidad y especificidad. El nivel de corte para el HE 4 es de 70 pmol/L y representa un biomarcador capaz de dilucidar, junto al Ca 125 una patología cancerígena (cáncer de ovario), cuando exista la sospecha de malignidad en presencia de tumoraciones pélvica, descritas en estudios de imágenes ⁽²³⁾.

En este estudio, se investigó el papel de HE4 solo y en combinación con Ca125 en la evaluación de pacientes con cáncer de ovario epitelial, sin importar el estado hormonal (pre o posmenopáusicas). Los resultados iniciales en HE4 pruebas de este estudio confirman la alta sensibilidad y especificidad de esta molécula sobre Ca125 para cáncer epitelial de ovario (90 % frente a 83 % y 75 % vs. 66 %, respectivamente).

Los valores del área bajo la curva (AUC) resultantes eran 0,96 para HE4 (con índice de confiabilidad del 95 % 0,90 a 1,0) y 0,82 para Ca125 (índice de confiabilidad del 95 % 0,70-0,94) (“estadísticamente significativo” $P < 0,01$), lo que los haría factible para su uso como marcadores tumorales. También han investigado la utilidad de HE4 para diferenciar los cánceres de ovario de condiciones ginecológicas benignas. Esta conclusión coincide con varios investigadores que informaron que el HE4 tiene una ventaja clara sobre la especificidad del Ca125 y también una mayor sensibilidad para el cáncer de ovario epitelial en general y en las etapas tempranas de la enfermedad ⁽²⁴⁻²⁸⁾.

El HE4 y Ca125 no solo se encuentran en

el carcinoma de ovario, los niveles anormales también se pueden encontrar en algunas condiciones benignas o de otros tumores malignos ginecológicos y no ginecológicos, por ejemplo, de mama, de páncreas y cáncer de endometrio. Estos resultados implican que HE4 y Ca125 no son especialmente específicos para el cáncer de ovario ⁽²⁹⁾.

Otro estudio demostró que HE4 podría estar asociado con las defensas inmunitarias innatas del pulmón, fosas nasales y cavidad oral ⁽³⁰⁾. Varios autores también han investigado la utilidad de HE4 en otros tumores malignos, incluyendo el carcinoma de células de transición del tracto urinario y cáncer de endometrio ⁽³¹⁾.

Los límites de cualquier marcador tumoral único para la detección del cáncer de ovario epitelial, se han tratado en varias experiencias recientes, en la que un enfoque múltiple se ha perseguido con el fin de lograr una mejor exactitud de diagnóstico ⁽³²⁻³⁸⁾. Combinando los dos marcadores (Ca125 y HE4), mostraron una mayor sensibilidad al 96,7 %, y el aumento de VPP. Hubo un aumento de 12,4 % en VPP para Ca125 en comparación con HE4 (16,3 % frente a 3,9 %). La mejora de la VPP no solo significa menos referencias inapropiadas y sus costos asociados, sino también una reducción en el número de laparotomías línea media, que sigue siendo el estándar de cuidados para las mujeres con sospecha de cáncer de ovario epitelial.

La correlación entre los niveles de Ca125 y HE4, se calcularon mediante la prueba de rangos de Spearman, donde la mayor parte de los valores medidos, tendía a ser mayor para ambos marcadores. Sin embargo, el grado de correlación no era tan fuerte ($r = 0,5$), y había algunos resultados discordantes. Esto significa que cada marcador fue elevado al mismo tiempo o bajo algunas condiciones diferentes, y estos también son compatibles con la necesidad de combinar los dos marcadores.

Los aumentos en los dos marcadores fueron

más evidentes en ciertos tipos histológicos de cáncer de ovario, informa que HE4 proteínas o genes se expresaron firmemente en, células seroso papilar, endometriode. Sin embargo, otras histologías de cáncer de ovario o tumores malignos no ginecológicos incluyendo el carcinoma ductal invasivo de mama, carcinoma de células de endometrio, pancreático-biliar y renales, también mostraron expresiones fuertes o débiles de HE4 proteína⁽¹³⁾. En este trabajo el tipo histológico predominante observado fue el seroso, seguido por el endometriode y mucinoso; asimismo, ambos marcadores tumorales HE4 y Ca125 estaban relacionados con el estadio tumoral y el tipo histológico, con la concentración más baja en el subtipo mucinoso (mediana de 66 UI/mL, para Ca125, y la mediana de 159 pmol/L, para HE4) y la elevación de HE4 o Ca125 era evidente en los subtipos serosos (mediana de 285 UI/mL, para Ca125, y la mediana de 305 pmol/L, para HE4), pero no era evidente en otro tipo histológico. Moore y col., investigaron la variación en la expresión de 21 marcadores diferentes de acuerdo con los subtipos de cáncer de ovario, y concluyó que la mayoría de los marcadores difieren significativamente entre los tipos histológicos⁽¹²⁾.

Además de la búsqueda de marcadores específicos para la determinación de las primeras etapas de cualquier forma de cáncer, es tan importante para encontrar marcadores capaces de seguir a la remisión de la enfermedad como la respuesta a la terapia. La sugerencia de que el HE4 es un buen indicador para la remisión de la enfermedad, fue reportada por un estudio de seguimiento por Allard y col., en el que se demostró que los valores de HE4 se correlacionan con la respuesta clínica al tratamiento o la remisión de la enfermedad, tal como se documenta por imágenes de tomografía axial computarizada⁽²⁶⁾.

En este estudio se evidenció que el grupo etario donde se observó mayor frecuencia de cáncer de ovario, fue el comprendido entre 29 a 39 años; siendo esto de gran significancia porque no es el grupo etario característico para su presentación, según la literatura. No se observaron efectos adversos atribuibles a las pacientes con la utilización del HE4 como biomarcador; mostró en cambio valores diagnósticos comparables e incluso superiores al Ca125 como marcador tumoral para la detección de cáncer de ovario y fue más sensible en la detección de las primeras etapas de cáncer de ovario y más específica, en comparación al Ca125. Se debe considerar que la sensibilidad y especificidad del HE4 y Ca 125 para la detección del cáncer de ovario, son elevadas, por lo que se puede considerar el uso combinado de estos biomarcadores para el diagnóstico y seguimiento de esta patología mejorando la utilidad de Ca125 como un marcador tumoral en el cáncer de ovario, lo que podría permitir mejorar la detección de cáncer de ovario en comparación con el uso de cualquiera de marcador solo, para la discriminación de lesiones benignas de las malignas ováricas.

RECOMENDACIONES

Aplicar el uso de HE4 como biomarcador en conjunto con el CA 125, en pacientes que cursen con masas pélvicas.

Se sugiere incluir el biomarcador HE4, como marcador alternativo en el manejo (diagnóstico y seguimiento) de masas pélvicas con altas sospechas de cáncer de ovario, en el Servicio de Ginecología Oncológica del SOH-IVSS.

Queda abierto el camino a nuevos estudios prospectivos, de ser posible comparativos con otros agentes (Biomarcadores) que apoyen los hallazgos de este estudio.

REFERENCIAS

1. Permuth-Wey J, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer. *Methods Mol Biol.* 2009;472:413-437.
2. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 6th annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;95(Suppl 1):S161-192.
3. Du Bois A, Herrstedt J, Hardy-Bessard AC, Muller HH, Harter P, Kristensen G, et al. Phase III trial of carboplatin plus paclitaxel with or without gemcitabine in first line treatment of epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(27):4162-4169.
4. Pecorelli S, Pasinetti B, Tisi G, Zigliani L, Odicino FE, Sobin LH. Ovarian and fallopian tube cancer. TNM online. Disponible en: URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/0471463736.tnmp34.pub2/abstract>.
5. Du Bois A, Quinn M, Thigpen T, Vermorken J, Avall-Lundqvist E, Bookman M, et al. Consensus statements on the management of ovarian cancer: Final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIIG OCCC 2004). *Ann Oncol.* 2005;16(Suppl 8):viii7-viii12.
6. Clauss A, Lilja H, Lundwall A. A locus on human chromosome 20 contains several genes expressing protease inhibitor domains with homology to whey acidic protein. *Biochem J.* 2002;368(Pt 1):233-242.
7. Li J, Dowdy S, Tipton T, Podratz K, Lu WG, Xie X, et al. HE4 as a biomarker for ovarian and endometrial cancer management. *Expert Rev Mol Diagn.* 2009;9(6):555-566.
8. Hwang J, Na S, Lee H, Lee D. Correlation between preoperative serum levels of five biomarkers and relationships between these biomarkers and cancer stage in epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol.* 2009;20(3):169-175.
9. Willmott LJ, Fruehauf JP. Targeted therapy in ovarian cancer. *J Oncol.* 2010;2010:740472.
10. [No authors list]. US Cancer statistics working group, United States cancer statistics: 1999-2006. Incidence and mortality Web-based report, Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, and National Cancer Institute, Atlanta (GA), 2010. Disponible en: URL: <http://www.cdc.gov/uscs>.
11. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol.* 2009;112:40-46.
12. Moore RG, Brown AK, Miller MC, Skates S, Allard WJ, Verch T, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol.* 2008;108(2):402-408.
13. Angioli R, Plotti F, Capriglione S, Montera R, Damiani P, Ricciardi R, et al. The role of novel biomarker HE4 in endometrial cancer: A case control prospective study. *Tumour Biol.* 2013;34(1):571-576.
14. Andersen MR, Goff BA, Lowe KA, Scholler N, Bergan L, Drescher CW, et al. Use of a symptom index, CA125, and HE4 to predict ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2010;116(3):378-383.
15. Kilpatrick ES, Lind MJ. Appropriate requesting of serum tumor markers, *BMJ.* 2009;339:b3111.
16. Sonntag O. Analytical interferences and analytical quality. *Clin Chim Acta.* 2009;404(1):37-40.
17. Chien J, Fan JB, Bell DA, April C, Klotzle B, Ota T, et al. Analysis of gene expression in stage I serous tumors identifies critical pathways altered in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2009;114(1):3-11.
18. Van Gorp T, Cadron I, Despierre E, Daemen A, Leunen K, Amant F, et al. HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: Prospective validation of the risk of ovarian malignancy algorithm. *Br J Cancer.* 2011;104(5):863-870.
19. Yurkovetsky Z, Skates S, Lomakin A, Nolen B, Pulsipher T, Modugno F, et al. Development of a multimarker assay for early detection of ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28 (13):2159-2166.
20. Lowe KA, Shah C, Wallace E, Anderson G, Paley P, McIntosh M, et al. Effects of personal characteristics on serum CA125, mesothelin, and HE4 levels in healthy postmenopausal women at high risk for ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(9):2480-2487.
21. Rustin GJ, Vergote I, Eisenhauer E, Pujade-Lauraine E, Quinn M, Thigpen T, et al. Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIIG). *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21(2):419-423.
22. Park Y, Kim Y, Lee EY, Lee JH, Kim HS. Reference ranges for HE4 and CA125 in a large Asian population by automated assays and diagnostic performances for ovarian cancer. *Int J Cancer.* 2012;30(5):1136-1144.

23. Park Y, Lee JH, Hong DJ, Lee EY, Kim HS. Diagnostic performances of HE4 and CA125 for the detection of ovarian cancer, from patients with various gynecologic and non-gynecologic diseases. *Clin Biochem*. 2011;44:884-888.
24. Lowe KA, Shah C, Wallace E, Anderson G, Paley P, McIntosh M, et al. Effects of personal characteristics on serum CA125, mesothelin, and HE4 levels in healthy postmenopausal women at high risk for ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(9):2480-2487.
25. Bast Jr RC. CA 125 and the detection of recurrent ovarian cancer: A reasonably accurate biomarker for a difficult disease. *Cancer*. 2010;116(12):2850-2853.
26. Allard J, Somers E, Theil R, Moore RG. Use of a novel biomarker HE4 for monitoring patients with epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(Suppl 15):5535.
27. Shah CA, Lowe KA, Paley P, Wallace E, Anderson GL, McIntosh MW, et al. Influence of ovarian cancer risk status on the diagnostic performance of the serum biomarkers mesothelin, HE4, and CA125. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(5):1365-1372.
28. Paek J, Lee SH, Yim GW, Lee M, Kim YJ, Nam EJ, et al. Prognostic significance of human epididymis protein 4 in epithelial ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;158(2):338-342.
29. Makar AP, Kristensen GB, Kaern J, Børner OP, Abeler VM, Trope CG. Prognostic value of pre- and postoperative serum CA 125 levels in ovarian cancer: New aspects and multivariate analysis. *Obstet Gynecol*. 1992;79(6):1002-1010.
30. Makar AP, Kristensen GB, Børner OP, Trope CG. Is serum CA 125 at the time of relapse a prognostic indicator for further survival prognosis in patients with ovarian cancer? *Gynecol Oncol*. 1993;49(1):3-7.
31. Colakovic V, Lukic L, Mitrovic S, Jelic S, Susnjar J, Marinkovic J. Prognostic value of CA125 kinetics and half-life in advanced ovarian cancer. *Int J Biol Markers*. 2000;15(2):147-152.
32. Gundogdu F, Soylu F, Erkan L, Tatli O, Mavi S, Yavuzcan A. The role of serum CA-125 levels and CA-125 tissue expression positivity in the prediction of the recurrence of stage III and IV epithelial ovarian tumors (CA-125 levels and tissue CA-125 in ovarian tumors). *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283(6):1397-1402.
33. Gupta D, Lis CG. Role of CA125 in predicting ovarian cancer survival-a review of the epidemiological literature. *J Ovarian Res*. 2009;2:13.
34. Cooper BC, Sood AK, Davis CS, Ritchie JM, Sorosky JJ, Anderson B, et al. Preoperative CA 125 levels: An independent prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 2002;100(1):59-64.
35. Johnson CC, Kessel B, Riley TL, Ragard LR, Williams CR, Xu JL, et al. The epidemiology of CA-125 in women without evidence of ovarian cancer in the prostate, lung, colorectal and ovarian cancer (PLCO) Screening trial. *Gynecol Oncol*. 2008;110(3):383-389.
36. Sevinc A, Adli M, Kalender ME, Camci C. Benign causes of increased serum CA-125 concentration. *Lancet Oncol*. 2007;8(12):1054-1055.
37. Montagnana M, Danese E, Ruzzenente O, Bresciani V, Nuzzo T, Gelati M, et al. The ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) for estimating the risk of epithelial ovarian cancer in women presenting with pelvic mass: Is it really useful? *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(3):521-525.
38. Cecchi E, Lapi F, Vannacci A, Banchelli G, Mazzei T, Mugelli A. Increased levels of CA 125 and CA 19.9 serum tumor markers following cyclic combined hormone replacement therapy. *J Clin Pharm Ther*. 2009;34(1):129-132.

CARCINOMA GÁSTRICO TRATAMIENTO ADYUVANTE CON RADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA. EXPERIENCIA EN 84 PACIENTES TRATADOS

ARLENYS VANESSA RAMÍREZ DE MEDINA, NELSON URDANETA LAFEE, LAURA AGUIRRE, SARA OTT ITRIAGO, ESTHER ARBONA, ENRIQUE M GUTIÉRREZ, CARLOS SUCRE MÁRQUEZ

UNIDAD DE RADIOTERAPIA ONCOLÓGICA GURVE, INSTITUTO MÉDICO LA FLORESTA. SERVICIO DE RADIOTERAPIA LA TRINIDAD, CENTRO MÉDICO DOCENTE LA TRINIDAD. UNIDAD ONCOLÓGICA MÉDICA ARSUVE, FÍSICA MÉDICA C.A. CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

OBJETIVO: Presentar experiencia con el tratamiento adyuvante a cirugía en el carcinoma gástrico. **MÉTODO:** Revisión retrospectiva de 84 pacientes tratados con gastrectomía, los cuales recibieron tratamiento adyuvante con radio-quimioterapia en el período 2000-2013. La mayoría fueron tratados con RTC3D, 54 pacientes. La dosis empleada usualmente fue 4 500cGy en 5 semanas. El esquema de quimioterapia más usado fue 5FU-leucovorina en 49 pacientes. **RESULTADOS:** El 66,7 % fueron adenocarcinoma y el 25 % carcinoma con células en anillo de sello. Distribución por estadio IIIA, IIIB y IIIC 14 %, 17 % y 21 %, respectivamente. A 5 años la sobrevida global fue 50,5 %, y sobrevida causa específica 54,8 %. Sobrevida global a los 5 años fue de 85,3 %, 64,4 % y 21,1 %, para los estadios I, II y III respectivamente. (P=0,010). Sobrevida causa específica a los 5 años fue de 100 %, 69,8 % y 37,5 % en estadios I, II y III respectivamente, (P=0,007). El mayor porcentaje de complicaciones agudas gastrointestinales que se registraron, fueron grado I (42,9 %) y II (22,6 %), y hematológicas I (23,8 %) y II (22,6 %). 8 pacientes no culminaron el tratamiento con RT por intolerancia. La toxicidad crónica registrada fue baja, complicaciones gastrointestinales grado I solo en 3,6 %. **CONCLUSIONES:** El tratamiento adyuvante con radio y quimioterapia representa el estándar después del tratamiento potencialmente curativo con cirugía. Los resultados de la presente serie se comparan con los reportados por otros investigadores.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, estómago, tratamiento, radioterapia, quimioterapia, cirugía, adyuvante, sobrevida.

SUMMARY

OBJECTIVE: The purpose of this work is to report our 13 years' experience with the treatment adjuvant radio chemotherapy after surgery in gastric carcinoma. **METHOD:** A retrospective review of 84 patients with adjuvant radio chemotherapy treatment after gastrectomy was done, in the period 2000-2013. The majority of patients, 54 were treated with 3DCRT technique. The dose employed was 4 500 cGy in 5 weeks. The chemotherapy regimen most frequently employed was 5 FU-leucovorin in 49 patients. **RESULTS:** The majority of patients were adenocarcinoma histology 66,7 %. There were 14 % stage IIIA, 17 % IIIB and 21 % stage IIIC patients, respectively (P=0.010). At 5 years the overall survival was 85,3 %, 64,4 % and 21,1 % in stage I, II and III respectively (P=0.010). The cause specific survival was 100 %, 69,8 % and 37,5 % in stage I, II and III respectively (P=0.007). The acute grade I gastrointestinal toxicity was 42,9 % and grade II 22,6 %; and acute grade I hematological toxicity was 23,8 % and grade II 22,6 %. 8 patients did not complete treatment due to intolerance to radio chemotherapy. Chronic toxicity was unusual, gastrointestinal late complications were found only in 3,6 %. **CONCLUSIONS:** The adjuvant radio chemotherapy treatment after gastrectomy represents the therapeutic standard in the gastric carcinoma. The overall survival results observed in the present series of 84 patients compare with the results of other international institutions. **KEY WORDS:** Cancer, stomach, treatment, radiation therapy, chemotherapy, surgery, adjuvant, super life.

Recibido: 18/06/2015 Revisado:22/07/2015

Aceptado para publicación:12/08/2015

Correspondencia: Dra. Arlenys Ramírez. Centro Medico Docente La Trinidad. Av. Intercomunal La Trinidad, El

Hatillo. Unidad Santa Inés, sótano 02. Caracas.

Tel: 0212-942027 0414-1474631.

E-mail: arlenysvanessa08@gmail.com.

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico representa un problema importante de salud pública, a nivel mundial es el quinto tumor más frecuente para el año 2012, constituyendo el 6,8 % de todos los cánceres ⁽¹⁾; en Venezuela en el año 2011 se ubicó en el sexto lugar en incidencia con 2 713 nuevos casos en el año y el tercer lugar como causa de muerte por enfermedades malignas con 1 969 muertes ⁽²⁾.

El tratamiento de elección es la cirugía, única modalidad curativa en esta enfermedad neoplásica, la gastrectomía es el procedimiento quirúrgico estándar ⁽³⁾, sin embargo, sus resultados siguen siendo desfavorables, con sobrevida global (SG) a los 10 años de 20 % ⁽⁴⁾.

La radioterapia (RT) en el cáncer gástrico tiene limitaciones importantes debido a la tolerancia del estómago a las radiaciones, lo cual no permite administrar una dosis radical en el orden de 6 000 a 6 500 cGy en 6 a 6 ½ semanas para un tumor epitelial, esta cifra supera la dosis de tolerancia de 4 500 cGy en 5 semanas. Por tanto su mayor aplicación potencial es como adyuvante a la cirugía como tratamiento de la enfermedad subclínica locorregional ⁽³⁾.

El papel de la quimioterapia (QT) ha sido fundamentalmente como tratamiento paliativo. Uno de los agentes más utilizados ha sido el 5-Fluorouracilo; otras drogas incluyen los antibióticos como la mitomicina C y la doxorubicina, posteriormente el cisplatino. Más recientemente, se han incorporado drogas del grupo de los taxanos. En la actualidad se utilizan régimen de QT combinada que incluyen 5FU-Leucovorina, 5FU-cisplatino, doxetaxel-cisplatino-5FU, epirubicina-cisplatino-5FU, irinotecan-5FU- leucovorina entre otros ⁽⁵⁾. El papel potencial más importante de la QT es como adyuvante al tratamiento quirúrgico, como tratamiento único o en combinación con RT.

En vista de los resultados desfavorables de la cirugía como tratamiento único, desde hace varias décadas se han venido utilizando la RT y QT como tratamiento adyuvante de la enfermedad, bien sea como regímenes preoperatorios o posoperatorios con resultados variables ⁽³⁾. Uno de los estudios fundamentales de tratamiento adyuvante del cáncer gástrico ha sido el INT0116 del Intergroup, en el cual se demostró la superioridad del tratamiento combinado de radio-quimioterapia como adyuvante a la cirugía vs., cirugía sola ⁽⁶⁾. El objetivo de este estudio es evaluar los resultados del tratamiento con RT y QT posoperatoria en los pacientes con carcinoma gástrico sometidos a gastrectomía durante el período comprendido entre los años 2000-2013.

MÉTODO

Se realizó una revisión retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de carcinoma gástrico sometidos a gastrectomía tratados con RT y QT posoperatoria en la Unidad de Radioterapia Oncológica GURVE del Instituto Médico la Floresta (IMLF) y en el servicio de Radioterapia La Trinidad del Centro Médico Docente La Trinidad (CMDLT), en el período comprendido entre los años 2000-2013. Inicialmente se revisaron 94 historia clínicas, pero 10 pacientes fueron excluidos del estudio porque no fueron sometidos a cirugía.

La evaluación inicial de los pacientes al ingreso de los servicios de radioterapia incluyó usualmente perfil de laboratorio, tomografía axial computarizada (TAC) de tórax, abdomen y pelvis con protocolo de RT para los pacientes tratados con RT conformada con planificación 3D (RTC3D).

En cuanto a la técnica de RT utilizada, los pacientes fueron tratados en un acelerador lineal (AL) de 4 MV inicialmente y posteriormente en AL de energía dual empleando fotones de 6 MV

y 18 MV. Al principio se emplearon técnicas convencionales con 2 campos y planificación 2D en 26 (31 %) pacientes, posteriormente RTC3D a partir del año 2004, la cual fue la modalidad más empleada en 54 (64,3 %) pacientes, la radioterapia de intensidad modulada con técnica de ventana deslizante (IMRT) y terapia modulada con arcos (VMAT-RAPIDARC) fue utilizada solo en 4 pacientes. Los detalles de la técnica de tratamiento han sido descritos previamente⁽³⁾, por lo general se administró una dosis de 4 500 cGy con fracciones diarias de 180 cGy (Figura 1).

Al revisar las historias clínicas de RT, se encontró información sobre el esquema de tratamiento de QT en 63 pacientes, en los demás restantes solo se afirma que recibieron QT pero no se especificó el fármaco. El esquema de QT fue administrado concomitante con RT, siendo el régimen más utilizado el de 5FU- leucovorina en 49 (65,0 %) pacientes.

Se realizó un análisis de los datos demográficos,

clínicos y de la terapéutica realizada, presentando los resultados de sobrevida, control local y complicaciones del tratamiento de acuerdo a la RTOG⁽³⁾. El análisis de la sobrevida fue hecho por el método de Kaplan-Meier⁽⁷⁾.

RESULTADOS

Se analizaron un total de 84 pacientes con carcinoma gástrico sometidos a gastrectomía tratados con RT y QT posoperatoria, entre el período de 2000- 2013. En la distribución por sexo se observó un número igual de mujeres y hombres, 42 casos en cada grupo. La edad promedio fue de 64,5 años, rango de 20 a 86 años.

En cuanto a la histopatología, el reporte de anatomía patológica proveniente de diversas instituciones reportó en la mayoría de los casos (66,7 %) adenocarcinoma, y 25 % carcinoma con células en anillo de sello (Cuadro 1).

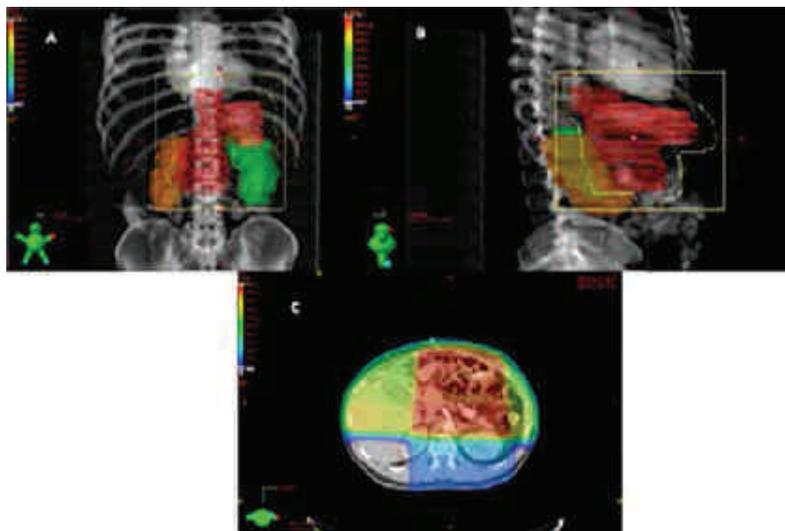


Figura 1. Campos de tratamiento anterior y laterales, empleados con técnica de RTC3D. A y B. Vista de proyección de los haces de radiación, donde puede observarse el área blanco (rojo) y los riñones. C. Distribución de la dosis en el plano axial, obsérvese la cobertura adecuada del área de tratamiento (lecho quirúrgico en tonalidad roja), con disminución significativa de la dosis en los tejidos normales (tonalidades verde y azul).

Cuadro 1. Clasificación histopatológica

Tipo histológico	N	%
Adenocarcinoma	56	66,7
Células en anillo de sello	21	25,0
Intestinal	3	3,6
Otros	4	4,8
Total	84	100,0

Para la clasificación por estadios se siguió el sistema del *American Joint Committee on Cancer*, séptima edición año 2010 (AJCC) ⁽⁸⁾. El mayor porcentaje de los casos se encontraban en estadios avanzados, 14 %, 17 % y 21 % en estadios IIIA, IIIB y IIIC respectivamente, tal como se muestra en el Cuadro 2. En cuanto a la localización de la lesión, se ubicó con mayor frecuencia a nivel del antro (19 %), seguido del cuerpo (13 %), curvatura mayor y menor (10,7 % cada una).

Para el seguimiento, se utilizaron los datos de la historia clínica de RT, y de oncología médica (ARSUVE), o se contactaron los médicos

referentes, de no existir información se contactó a los pacientes por vía telefónica. El promedio de seguimiento fue de 36,7 meses con una mediana de 21,5 meses, rango de 1,1 -160,9 meses.

De los 84 pacientes en estudio, se contabilizaron hasta la fecha 29 (34,52 %) pacientes vivos sin enfermedad (VSE), 25 (29,76 %) fallecieron a causa de la enfermedad (MCE), 3 (3,57 %) pacientes se encuentran vivos con enfermedad (VCE), 5 (5,95 %) murieron por otras causas y 22 (26,19 %) se encuentran perdidos de control (se considera perdido de control a un paciente, cuyo seguimiento es menor a un año sin haber muerto).

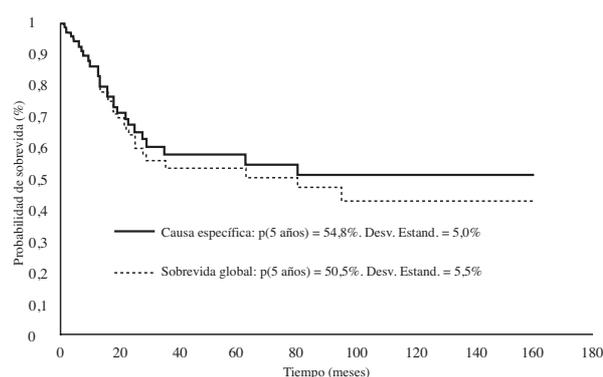
La SG a los 5 años fue 50,5 %, y la sobrevida causa específica (SCE) 54,8 % (Figura 2)

La sobrevida en estos pacientes, pareciera estar determinada por el estadio de la enfermedad, encontrando una SG a los 5 años de 21,1 %, 64,4 % y 85,3 % para los estadios I, II y III respectivamente, diferencia estadísticamente significativa ($P=0,010$). De igual manera la SCE a los 5 años fue de 100 %, 69,8 % y 37,5 % para los estadios I, II y III respectivamente, con una diferencia estadísticamente significativa ($P=0,007$) como se aprecia en las Figura 3 y 4.

Cuadro 2. Clasificación por estadios

Estadio	N	%
IA	2	2,4
IB	7	8,3
IIA	6	7,1
IIB	19	22,6
IIIA	12	14,3
IIIB	15	17,9
IIIC	18	21,4
IV	1	1,2
NE	4	4,8
TOTAL	84	100,0

NE: no se especifica

**Figura 2.** Sobrevida de pacientes con Ca gástrico tratados con Cx-RT-qT en GURVE 2000-2013.

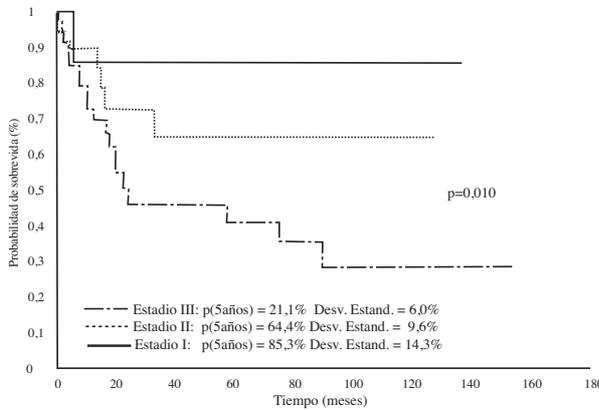


Figura 3. Supervivencia global clasificado por estadios de pacientes con Ca gástrico tratados con Cx-QT-RT en GURVE 2000-2013.

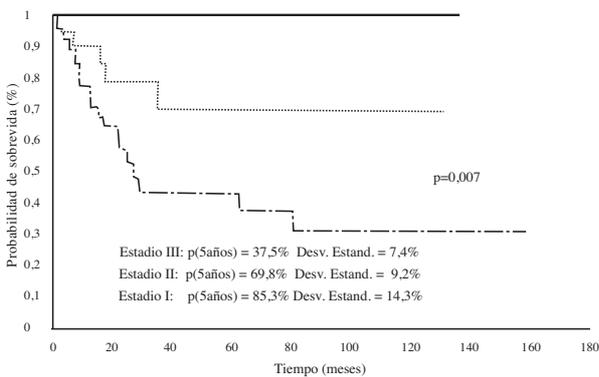


Figura 4. Supervivencia causa específica clasificado por estadios de pacientes con Ca gástrico tratados con Cx-QT-RT en GURVE 2000-2013.

Es importante notar que el número de personas diagnosticadas como estadio I fueron tan solo 9, en comparación con el estadio II y III, que representan el mayor número de pacientes. Asimismo, es relevante destacar que tres personas

han sobrevivido por más de 10 años, a pesar de haber sido clasificados como estadios III.

En relación al control local, no se encontró suficiente información en la historia clínica de RT, algunos pacientes fueron controlados en otras instituciones después de finalizar la RT y no se pudo determinar con precisión el patrón de recaída de la enfermedad, locorregional o a distancia. Usualmente la MCE ocurrió en un tiempo muy corto posterior a culminar la RT (<24 meses). Solo se pudo obtener un registro de 2 pacientes con reactivación local y 4 pacientes con enfermedad a distancia (hígado, pulmón, intestinos).

COMPLICACIONES

Durante la RT, los efectos secundarios más frecuente fueron náuseas y vómitos, seguido de diarreas (Cuadro 3). El mayor porcentaje de complicaciones agudas gastrointestinales que se registraron, fueron grado I (42,9 %) y II (22,6 %), y hematológicas I (23,8 %) y II (22,6 %), 25 % de los pacientes no presentaron complicaciones. 8 pacientes no culminaron el tratamiento con RT debido a intolerancia caracterizada por descompensación por evacuaciones diarreicas abundantes, hiporexia, astenia, dolor abdominal, trombocitopenia que en algunos casos requirieron hospitalización. Por otra parte, 31 pacientes también se suspendieron por un período comprendido entre 1 a 31 días durante el tratamiento de RT por intolerancia a la

Cuadro 3. Efectos secundarios agudos de la RT.

Complicaciones	N	%
Diarreas	22	68
Náuseas y vómitos	43	45
Dolor abdominal.	21	69
Leucopenia	35	53
Trombocitopenia	7	85

misma, pero a diferencia de los 8 pacientes antes mencionados, pudieron culminar el tratamiento hasta alcanzar la dosis prescrita (4 500cGy).

Con respecto a las complicaciones crónicas, 41 % de los pacientes no presentaron ningún tipo de complicaciones gastrointestinales y solo el

3,6 % grado I. En cuanto a las hematológicas, el 15,7 % de los pacientes no han presentado problemas de esta índole, sin embargo, no se encontró el registro del 51,8 % de los pacientes (Cuadro 4).

Cuadro 4. Clasificación de complicaciones agudas y crónicas según la RTOG.

GRADO	AGUDAS				CRÓNICAS			
	Gastro-intestinales		Hematológicas		Gastro-intestinales		Hematológicas	
	Nº	%	N	%	Nº	%	N	%
0	21	25,0	24	28,6	34	41,0	13	15,7
I	36	42,9	20	23,8	3	3,6	4	4,8
II	19	22,6	19	22,6	1	1,2	3	3,6
III	2	2,4	2	2,4	0	0,0	0	0,0
IV	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
NE	6	7,1	19	22,6	25	30,1	43	51,8

NE= no especificadas

DISCUSIÓN

Aunque la cirugía sigue siendo el único tratamiento curativo del cáncer gástrico, es imprescindible mejorar las cifras de sobrevida. En la planificación del tratamiento adyuvante, al estudiar las áreas de recaídas, después del tratamiento quirúrgico, Gunderson y col.,⁽⁹⁾ encontraron 53,7 % de recaídas locales y/o metástasis en ganglios regionales como único sitio de reactivación de la enfermedad después de la cirugía, y metástasis a distancia como único patrón de recidiva en 25,6 %. Asimismo, Landry y col.⁽¹⁰⁾ reportaron 38 % de recidivas locoregional en pacientes sometidos a cirugía curativa.

Los estudios iniciales con RT y QT adyuvante posterior a gastrectomía, reportaron resultados variables no siendo concluyentes⁽¹¹⁻¹⁶⁾.

En el año 2001 se publica el estudio INT0116 del Intergrupo⁽⁶⁾ sobre tratamiento adyuvante del cáncer gástrico, en el cual se evaluaron 556 pacientes con adenocarcinoma del estómago y de la unión gastro-esofágica, estadios IB, II, IIIA, IIIB y IVM0 tratados con cirugía, divididos al azar para recibir RT y QT vs., cirugía sola. La dosis de RT empleada fue 4 500 cGy con fracciones de 180 cGy, 5 veces por semana, y la QT consistió en 5-FU 425 mg/m² de superficie corporal por día, más 20 mg/m² por día de leucovorina por 5 días, el día 1 y posteriormente el día 28 en conjunto con la RT. Posterior a culminar el tratamiento radiante se esperó un lapso de un mes para administrar 2 ciclos adicionales de 5-FU y leucovorina con un mes de intervalo. Se encontró una diferencia significativa en la sobrevida media global, la cual fue de 36 meses en los pacientes sometidos a QT y RT vs., 27

meses en los tratados con cirugía solamente ($P=0,005$). Siendo la supervivencia media libre de recaída de 30 meses en el grupo tratado con QT y RT y 19 meses en los sometidos a cirugía solamente. La supervivencia a los 3 años libre de recaída fue 48 % en el grupo tratado con QT y RT y 31 % en los tratados con cirugía, siendo la SG de 3 años 50 % vs. 41 %. Se reportaron 64 % de recaídas en los pacientes tratados con cirugía y 43 % en los sometidos a QT y RT. Las recidivas locales ocurrieron en 29 % de los pacientes en el grupo de cirugía solamente y 19 % en los sometidos a QT y RT adyuvante.

El estudio INT0116 ha originado controversias en cuanto a la extensión de la disección ganglionar, dado que en 10 % de los pacientes se realizó una disección D2, en 36 %, una disección D1 y en 54 % una disección D0, es decir, no todos los ganglios N1 fueron removidos, por tanto la validez de este estudio ha sido cuestionada^(17,18). Sin embargo, en pacientes sometidos a cirugía radical con disección ganglionar D2 se ha ensayado el tratamiento adyuvante con RT y QT, observándose mejores resultados en los pacientes tratados con radioterapia y quimioterapia a base de 5FU-leucovorina después de la cirugía comparado con un grupo sometido a tratamiento quirúrgico solamente^(19,20).

Recientemente se presentaron los resultados actualizados del estudio INT0116, con un seguimiento medio superior a 10 años, confirmándose la superioridad del tratamiento adyuvante con RT y QT posoperatoria, con mejoría en la SG y supervivencia libre de recaída⁽²¹⁾.

En un meta-análisis reciente, donde se evaluaron 13 estudios aleatorios en pacientes con cáncer gástrico resecable, se encontró una mejoría de aproximadamente 20 % en la SG y libre de recaída (SLR) en los pacientes tratados con RT adyuvante. En 5 estudios donde se comparó la RT y QT vs. QT adyuvante, se observaron resultados similares en SG y SLR⁽²²⁾. Los resultados del presente trabajo en 84 pacientes tratados con

QT y RT adyuvante demuestran una SG a los 5 años de 50,5 % y SCE 54,8 %, cifras que son comparables con los resultados del estudio INT0116 del Intergrupo⁽⁶⁾, sin embargo, debemos indicar que los resultados antes señalados provienen de un estudio retrospectivo donde no fue posible obtener un seguimiento completo de todos los pacientes. Los datos en cuanto a los patrones de recaída serán objeto de un próximo trabajo donde se revisaran con más detalle esta experiencia.

Recientemente se han ensayado esquemas de quimioterapia a base de epirubicina, cisplatino y 5FU, en conjunto con RTC3D, dosis 4 500 cGy en 5 semanas como tratamiento adyuvante, reportándose una SG de 3 años de 61,6 %, estos investigadores han planificado comparar este régimen con el utilizado en el estudio INT0116⁽²³⁾.

Las complicaciones agudas observadas en esta serie fueron en su mayoría grado I-II, sin embargo, 8 (9,5 %) pacientes no culminaron el tratamiento con RT debido a complicaciones gastrointestinales y hematológicas. Las complicaciones crónicas encontradas fueron grado I y II. La toxicidad encontrada en esta serie concuerda con los datos reportados por otros investigadores^(21,23).

REFERENCIAS

1. World cancer research fund international. Disponible en: URL: http://www.wcrf.org/cancer_statistics/data_specific_cancers/stomach_cancer_statistics.php.
2. Capote L. Estadísticas de Cáncer en Venezuela. Disponible en: URL: www.oncologia.org.ve.
3. Villegas MG, Barboza D, Urdaneta A I. Cáncer gástrico. En: Urdaneta N, Vera A, Peschel RE, Wilson LD, editores. Radioterapia Oncológica enfoque multidisciplinario. 2ª edición. Caracas: Editorial Disinlimed; 2009.p.753.
4. Hundahl SA, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base Report on poor survival of US gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: Fifth Edition American Joint Committee on Cancer

- staging, proximal disease, and the “different disease” hypothesis. *Cancer*. 2000;88(4):921-932.
5. Pistors WT, Kelsen DP, Tepper JE. Cancer of the stomach. En: De Vita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editores. *Cancer Principles & Practice of Oncology*. 8ª edición. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.p.1043.
 6. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemo-radiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastro-esophageal junction. *N Engl J Med*. 2001;345(10):725-730.
 7. Matthews DE, Farewell VT. Kaplan-Meier or “Actuarial” Survival Curves. *Using and Understanding Medical Statistics*. 4ª edición. Suiza: S Karger AG; 2007.
 8. Edge SBB, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7ª edición. Nueva York: Springer; 2010.
 9. Gunderson LL, Sosin H. Adenocarcinoma of the stomach: Areas of failure in a reoperation series (second or symptomatic look) clinic pathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1982;8(1):1-11.
 10. Landry J, Tepper JE, Wood WC, Moulton EO, Koerner F, Sullinger J. Patterns of failure following curative resection of gastric carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990;19(6):1357-1362.
 11. Hallissey MT, Dunn JA, Ward LC, Allum WH. The second British stomach cancer group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: Five year follow-up. *Lancet*. 1994;343(8909):1309-1312.
 12. Moertel CG, Childs DS, O’Fallon JR, Holbrook MA, Schutt AJ, Reitemeier RJ. Combined 5-FU and radiation therapy as a surgical adjuvant for poor prognosis gastric carcinoma. *J Clin Oncol*. 1984;2(11):1249-1254.
 13. Dent DM, Werner ID, Novis B, Cheverton P, Brice P. Prospective randomized trial of combined oncological therapy for gastric carcinoma. *Cancer*. 1979;44(2):385-391.
 14. Bleiberg H, Goffin JC, Dalesio O, Buyse M, Pector JC, Gignoux M, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in resectable gastric cancer. A randomized trial of the gastrointestinal tract of the gastro-intestinal tract cancer cooperative group of the EORTC. *Eur J Surg Oncol*. 1999;15(6):535-543.
 15. Henning GT, Schild SE, Stafford SL, Donohue JH, Burch PA, Haddock MG, et al. Results of irradiation or chemo-radiation following resection of gastric adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;46(3):589-598.
 16. Baeza MR, Giannini TO, Rivera SR, González P, González J, Vergara E, et al. Adjuvant radio-chemotherapy in the treatment of completely resected locally advanced gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50(3):645-650.
 17. Hundahl SA, Macdonald JS, Benedetti J, Fitzsimmons T, Southwest Oncology Group, the Gastric Intergroup. Surgical treatment variation in a prospective randomized trial of chemo-radiotherapy in gastric cancer: The effect of under treatment. *Ann Surg Oncol*. 2002;9(3):278-286.
 18. Jansen EP, Boot H, Verheij M. Optimal locoregional treatment in gastric cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(20):4509-4517.
 19. Park SH, Kim DY, Heo JS, Lim DH, Park CK, Lee KW, et al. Postoperative chemo-radiotherapy for gastric cancer. *Ann Oncol*. 2003;14(9):1373-1377.
 20. Kim S, Lim DH, Lee J, Kang WK, MacDonald JS, Park CH. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemo-radiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(5):1279-1285.
 21. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, Hundahl SA, Estes NC, Ajani JA, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: A phase III trial of adjuvant radio-chemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol*. 2012;30(19):2327-2333.
 22. Ohri N, Garg MK, Aparo S, Kaubisch A, Tome W, Kennedy TJ, et al. Who benefits from adjuvant radiation therapy for gastric cancer? A meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86(2):330-335.
 23. Leong T, Joon DL, Willis D, Jayamoham J, Spry N, Harvey J, et al. Adjuvant chemo-radiation for gastric cancer using epirubicin, cisplatin, and 5-fluorouracil before and after three-dimensional conformal radiotherapy with concurrent infusion 5-fluorouracil: A multicenter study of the Trans-Tasman Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(3):690-695.

EXPERIENCIA DE 14 AÑOS EN LARINGECTOMÍA HORIZONTAL SUPRACRICOIDEA

PEDRO SARMIENTO, DANIEL VERDECCHIA, WILFREDO PERFETTI, ANYELIN FERNÁNDEZ, JUAN SCARTON, RAMÓN TELLEZ, VILMA MUÑOZ, RONALD CASTILLO, MARÍA I COBOS

INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO". UNIVERSIDAD DE CARABOBO. VALENCIA. VENEZUELA

RESUMEN

La laringectomía supracricoidea con cricohioidoepiglotopexia es un procedimiento quirúrgico conservador en casos seleccionados de cáncer de laringe glótico, por lo que se hace importante analizar los resultados funcionales y oncológicos de esta laringectomía parcial. **OBJETIVO:** Conocer las características clínicas, complicaciones y tiempo libre de enfermedad de los pacientes tratados con laringectomía horizontal supracricoidea, en el Instituto de Oncología "Dr. Miguel Pérez Carreño". **MÉTODO:** Estudio descriptivo, transversal, en 6 pacientes con cáncer epidermoide de laringe tratados con laringectomía horizontal supracricoidea entre los años 2000 a 2014. **RESULTADOS:** Los 6 pacientes evaluados que se les realizó laringectomía horizontal supracricoidea correspondieron al sexo masculino, con diagnóstico de carcinoma epidermoide bien diferenciado de laringe estadio I, solo a 2 pacientes se les cumplió la cirugía como tratamiento primario y a 4 como procedimiento de rescate, presentando en 5 de ellos complicaciones mediatas de las cuales 3 estuvieron representadas por fístulas y 2 por no poderse decanular, solo 1 paciente presentó recaída al año de la cirugía y solo 1 paciente no presentó ninguna complicación conservando las 3 funciones básicas de la laringe. El tiempo libre de enfermedad estuvo comprendido entre 2 a 6 años. **CONCLUSIONES:** El pronóstico depende de la aparición de síntomas iniciales evaluables tempranamente para lograr efectuar el tratamiento quirúrgico de rescate y de las complicaciones posquirúrgicas mediatas que presente el paciente, por lo que se debe proponer un buen seguimiento para aumentar la frecuencia de la realización de esta técnica quirúrgica.

PALABRAS CLAVE: Laringectomía, parcial, horizontal, supracricoidea, cricohioidoepiglotopexia, cáncer, laringe.

SUMMARY

Supracricoid cricohyoidoepiglotopexy laryngectomy is a conservative surgical procedure in selected cases of glottis laryngeal cancer, so it is important to analyze the functional and the oncological results of this partial laryngectomy. **OBJECTIVE:** The objective of this work is to determine and know the clinical features, the complications and the disease free time of the patients treated with laryngectomy supracricoid horizontally, at the Institute of Oncology "Dr. Miguel Pérez Carreño". **METHOD:** We do a descriptive, cross sectional study, in 6 patients with diagnostic of squamous cell laryngeal cancer treated with laryngectomy supracricoid horizontally between the years 2000-2014. **RESULTS:** The 6 patients evaluated who underwent laryngectomy horizontally supracricoid were male, they diagnosed with squamous cell carcinoma well differentiated laryngeal classified stage I, only 2 patients were fulfilled surgery as the primary treatment and 4 as a salvage procedure, presenting in 5 of them mediate complications, 3 of which were represented by fistulas and in 2 for not being able decannulate, just 1 patient developed recurrence one year after the surgery and only one patient did not present any complications preserving the 3 basic functions of the larynx. The disease free time was between 2-6 years. **CONCLUSIONS:** The prognosis depends on the onset of the initial symptoms evaluable made to achieve early the surgical salvage therapy and mediate postoperative complications presented by the patient, so it should propose a good monitoring to increase the frequency of performing this kind of surgical technique.

KEY WORDS: Laryngectomy, partial, horizontal, supracricoid, cricohyoidoepiglotopexy, laryngeal, cancer,

Recibido: 25/06/2015 Revisado: 18/07/2015

Aceptado para publicación: 22/08/2015

Correspondencia: Dr. Pedro Sarmiento. Hospital Miguel Pérez Carreño. Antigua Colonia Psiquiátrica de Bárbula,

Pabellón 15, Valencia, Estado Carabobo.

Tel: +58-416-4546846.

E-mail: pedrojsarmiento@hotmail.com.

INTRODUCCIÓN

La radioterapia se ha aceptado como uno de los mejores tratamientos en cáncer de laringe en estadios tempranos, con baja morbilidad y excelente pronóstico. Teniendo una tasa de recurrencia del 13 % a 36 %⁽¹⁾ y se ha postulado a la laringectomía total como método de rescate luego de la radioterapia.

En el transcurrir de la evolución del tratamiento del cáncer, cada vez se acepta más los tratamientos menos agresivos que garantizan un control local y regional, sin cambios en la sobrevida global en comparación con los procedimientos clásicos y además le aporta al paciente un mayor confort de su estado mental y desenvolvimiento social.

Uno de los aspectos más importantes en la cirugía preservadora de órgano en cáncer de laringe es la conservación de sus funciones a corto y a largo plazo, sin comprometer el control oncológico. El mantenimiento de la respiración en su forma natural, con el pase del aire por el sistema de turbinas de las fosas nasales, la voz, la deglución, y la protección de la vía aérea.

La laringectomía supracricoidea evita las complicaciones potenciales de la laringectomía total así como también los problemas emocionales asociados a la traqueotomía permanente. En el estudio de resultados funcionales de 2001, encontraron que todos los pacientes demostraron un lenguaje inteligible y conservación de la función de la deglución y concluyeron que la laringectomía parcial horizontal supracricoidea constituye una alternativa adecuada a la laringectomía total en pacientes seleccionados⁽²⁾ sin embargo, en el estudio de Luc Bron y col. de 2002 encontraron que la mayoría de los pacientes pueden recuperar la función de la deglución, aunque las severas alteraciones de la voz son inevitables⁽³⁾.

La laringectomía parcial supracricoidea

(LPS) con cricohioideoepiglotopexia (CHEP) es una técnica quirúrgica que proporciona resultados oncológicos similares a las otras técnicas de conservación para cáncer glótico, con una excelente calidad funcional⁽⁴⁾.

Esta técnica fue descrita por Majer 1959 y Piquet en 1974, las indicaciones originales se dirigen a tumores T1 o T2 y se extendían a T3 con fijación de cuerda vocal que no tenían los criterios de contraindicación, o sea que invade el campo de las indicaciones de otras laringectomías parciales.

El procedimiento de laringectomía horizontal supracricoidea se diseñó con la finalidad de tratar en forma oncológica segura, el carcinoma epidermoide de laringe, tratando de preservar las funciones de deglución, respiración y fonación (garantizando el control oncológico), quirúrgicamente consiste en resección en bloque de las cuerdas vocales, el cartílago tiroides y el espacio para-glótico, se conserva el cartílago cricoides, el hueso hioides y la mayor parte de la epiglotis y por lo menos un aritenoides, considerándose como una alternativa útil a la radioterapia, a la laringectomía vertical parcial, y a la laringectomía total en casos seleccionados⁽⁵⁾.

En este estudio se ha realizado una revisión de la experiencia en el procedimiento de laringectomía parcial supracricoidea más cricohioideoepiglotopexia en 6 pacientes tratados en la institución, tomando en cuenta las estrictas indicaciones de este procedimiento y la selección de los candidatos a dicho tratamiento, así como también su utilidad como tratamiento de rescate.

Las contraindicaciones de esta técnica son: la fijación de cartílago aritenoides ipsilateral, la extensión subglótica, la extensión del tumor al borde superior del cartílago tiroides y el compromiso del espacio hiotiroepiglótico. El respeto de estas contraindicaciones permite obtener una tasa de control local de tumores T1 y T2 del 98,2 %⁽⁶⁾.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

1. Evaluar los elementos a considerar para ofrecerle al paciente con diagnóstico de carcinoma epidermoide de laringe el procedimiento de laringectomía horizontal supracricoidea con cricohioidoepiglotopexia.
2. Conocer el período libre de enfermedad, recaída local y a distancia luego del procedimiento de laringectomía horizontal supracricoidea con cricohioidoepiglotopexia y contrastar con su enfoque de rescate luego de tratamiento inicial preservador de laringe.
3. Evaluar la relación del grado de diferenciación histológica y su relación con el comportamiento oncológico.
4. Conocer la evolución del estado funcional y las complicaciones funcionales posoperatorias.
5. Evaluar la frecuencia de localización primaria del tumor y los estadios.
6. Evaluar el estado de los márgenes en el estudio histológico definitivo y correlacionarlo con estado de recaída local.
7. Identificar las complicaciones quirúrgicas inmediatas y tardías.

MÉTODO

Se diseñó un estudio descriptivo transversal para evaluar la experiencia en laringectomía parcial horizontal supracricoidea con cricohioidoepiglotopexia durante 14 años desde el año 2000 al 2014 en el Instituto de Oncología "Dr. Miguel Pérez Carreño", para lo cual se estudiaron en total 6 casos a los que se les realizó la técnica convencional.

Se incluyeron en el estudio 6 pacientes de sexo masculino que fueron diagnosticados con carcinoma epidermoide de laringe de localización glótica estadio I, 4 casos fueron tratados con la estrategia preservadora de órgano los cuales presentaron recaída limitada a la glotis, 2

pacientes recibieron tratamiento de cirugía conservadora como tratamiento primario (un caso con carcinoma epidermoide *in situ* y el otro carcinoma verrugoso).

En los casos de haber recibido tratamiento de radioterapia y haber presentado recaída se confirmó con nasofibrolaringoscopia, laringoscopia directa y biopsia.

Todos los pacientes se les realizó TAC de cuello con contraste endovenoso, nasofibrolaringoscopia, laringoscopia rígida y biopsia.

Los pacientes fueron evaluados en junta de servicio, se les explicó la alternativa de una cirugía preservadora de órgano con intención de control local de la enfermedad, evitar una traqueotomía definitiva y con el beneficio de preservar la voz, con posibilidad de reseca la laringe en un segundo tiempo según los resultados de la biopsia intraoperatoria o definitiva o fracaso de los resultados funcionales.

RESULTADOS

De los pacientes 6 que incluimos en este estudio todos son de sexo masculino, y las edades estaban comprendidas entre 54 y 71 años, con una media de 62 años.

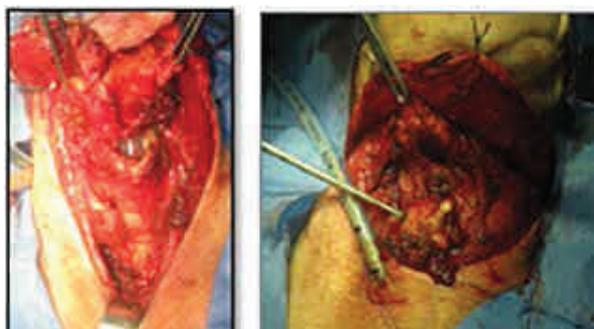
El diagnóstico en 4 pacientes fue de carcinoma epidermoide infiltrante bien diferenciado glótico estadio I, en 1 paciente fue carcinoma verrugoso glótico estadio I y otro carcinoma epidermoide glótico *in situ* (estadio 0).

El tratamiento primario en 2 pacientes fue con laringectomía parcial horizontal supracricoidea y 4 pacientes fueron tratados a título de rescate luego de tratamiento preservador de órgano, 2 solo con radioterapia y 2 fueron tratados en otra institución con tratamiento concurrente de radioterapia y quimioterapia.

La intención definitiva que proporcionó la indicación de tratamiento quirúrgico con laringectomía horizontal supracricoidea en

Cuadro 1

CASO	SEXO	EDAD EN AÑOS	TRATAMIENTO PRIMARIO	HISTOLOGÍA
1	Masculino	59	Radioterapia con quimioterapia concurrente	Carcinoma epidermoide infiltrante bien diferenciado
2	Masculino	68	Laringectomía horizontal supracricoidea	Carcinoma epidermoide in situ
3	Masculino	54	Laringectomía horizontal supracricoidea	Carcinoma epidermoide infiltrante verrugoso
4	Masculino	71	Radioterapia	Carcinoma epidermoide infiltrante bien diferenciado
5	Masculino	54	Radioterapia	Carcinoma epidermoide infiltrante bien diferenciado
6	Masculino	68	Radioterapia con quimioterapia concurrente	Carcinoma epidermoide infiltrante bien diferenciado

**Figura 1.** Laringectomía parcial horizontal supracricoidea.**Figura 2.** Pieza de laringectomía parcial.

el Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” fue en 4 casos de rescate y solo en 2 pacientes se utilizó como tratamiento primario.

En todos los casos se cumplió la técnica convencional, con alguna variación; en 2 casos se realizó la resección de los dos cartílagos aritenoides y en el último paciente se conservaron los dos músculos omohioideos para reforzar la síntesis final. Se concluyó en los estudios

de anatomía patológica todos de bajo grado (bien diferenciados) y con todos los márgenes quirúrgicos definitivos negativos para invasión tumoral.

En cuanto a complicaciones posquirúrgicas 3 pacientes cursaron con fístulas, una fístula faringo-cutánea, una fístula esofágica y una faringo-traqueal, 2 pacientes no se pudieron decanular y solo 1 paciente evolucionó

Cuadro 2

Caso	Indicaciones de laringectomía horizontal supracricoidea	Complicaciones posoperatorias	Intervalo libre de enfermedad (en años)
1	Rescate	Fístula faringocutánea	6
2	Primario	No se decanuló	3
3	Primario	No se decanuló	5
4	Rescate	Fistula esofágica	2
5	Rescate	No tuvo complicaciones	4
6	Rescate	Fístula faringo-traqueal	1 (Recaída)

satisfactoriamente desde el punto de vista oncológico y funcional con una voz entendible que resultó confortable al paciente.

De todos los pacientes solo 1 presentó una recaída local luego de tratamiento de rescate y el resto se encuentran con períodos libres de enfermedad entre 2 a 6 años. Ningún paciente presentó recaída a distancia.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio contrasta con la mayoría de los estudios reportados en las literaturas relacionadas con tratamiento conservador de laringe luego de haber recibido radioterapia primaria en los cuales sus índices de complicaciones está por debajo de 20 %⁽⁷⁾, otros autores refieren tasas de complicaciones de 17 % al 40 %^(8,9), sin dejar de ser una técnica efectiva que se puede enseñar y utilizar efectivamente para evitar una laringectomía total.

Con esta investigación representada por un conjunto de 6 casos de carcinoma de laringe a los cuales se les realizó laringectomía preservadora de laringe tanto en forma de tratamiento primario como de rescate en pacientes estrictamente seleccionados, es posible analizar que aunque se

trata de una casuística pequeña es demostrativa de que este procedimiento presenta resultados oncológicos aceptables, la evolución complicada fue la regla en la mayoría de los casos, en el cual de los 6 pacientes solo 1 evolucionó satisfactoriamente tanto desde el punto de vista oncológico como desde el punto de vista de complicaciones quirúrgicas y funcionales.

Se podría inferir que el margen negativo para invasión tumoral de la pieza quirúrgica que fue en todos los pacientes, no es significativo para la ausencia de recaída local, porque la misma fue observada en uno de los casos, de igual manera el grado de diferenciación histológico no tiene relación con el comportamiento oncológico local, todos los pacientes fueron diagnosticados con carcinoma epidermoide de laringe bien diferenciado.

Hemos observado con preocupación que en nuestro medio, los pacientes no tienen una adhesión adecuada a los planes de seguimiento y control, por lo cual los pacientes acuden a los controles de seguimiento cuando tienen síntomas que anuncia un estado de difícil rescate con cirugía parcial. Esto explica los pocos casos que hemos seleccionado para presentar en este trabajo.

Sin embargo, existen referencias de centros de

países desarrollados donde su número de casos es relativamente bajo donde se demuestra su experiencia en este tipo de cirugía en estudios de 9 años con 9 pacientes y de 6 años con 24 pacientes con resultados variablemente similares a esta investigación ⁽¹⁰⁻¹²⁾.

En nuestro centro la radioterapia sigue siendo el tratamiento estándar para los pacientes con cáncer de laringe en estadio temprano, sin embargo, ofrecemos este tratamiento de cirugía preservadora que va en pro del beneficio del paciente como una oportunidad de conservar las funciones de la laringe, siendo válido tanto en tratamiento primario como de rescate.

En esta revisión el grupo estudiado fue muy heterogéneo y se les realizó laringectomía horizontal supracricoidea en su mayoría a pacientes ya irradiados lo que conllevaría a la presencia de mayores complicaciones, no obstante, creemos que debemos tratar de realizarlo en forma más frecuente para mejorar la experiencia quirúrgica y manejo posoperatorio.

REFERENCIAS

- Mendenhall WM, Parsons JT, Stringer SP, Cassisi NJ, Million RR. T1-T2 vocal cord carcinoma: A basis for comparing the results of radiotherapy and surgery. *Head Neck Surg.* 1988;10(6):373-377.
- Zacharek M, Pasha R, Meleca R, Dworkin J, Stacheler R, Jacobs J, et al. Functional outcomes after supracricoid laryngectomy. *Laryngoscope.* 2001;111(9):1558-1564.
- Bron L, Pasche P, Brossard E, Monnier F, Schweizer V. The laryngoscope functional analysis after supracricoid partial laryngectomy with cricothyroidopexy. *Laryngoscope.* 2002;112(7 Pt 1):1289-1293.
- Luna K, Aguilar J, Kon F. Puntos críticos en el éxito de la laringectomía parcial supracricoidea (LPS) con cricothyroidopexy (CHEP). *Cir Ciruj.* 2003;71:391-396.
- Laccourreye H, Laccourreye O, Weinstein G, Menard M, Brasnu D. Supracricoid laryngectomy with cricothyroidopexy: A partial laryngeal procedure for glottis carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1990;99(6 Pt 1):421-426.
- Suarez Nieto C. Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. 2ª edición. Madrid: Editorial Panamericana; 2009.
- Laccourreye O, Weinstein G, Naudo P, Cauchois R, Laccourreye H, Brasnu D. Supracricoid partial laryngectomy after failed laryngeal radiation therapy. *Laryngoscope.* 1996;106(4):495-498.
- Naudo P, Laccourreye O, Weinstein G, Jouffre V, Laccourreye H, Brasnu D. Complications and functional outcome after supracricoid partial laryngectomy with cricothyroidopexy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;118(1):124-129.
- Bron L, Brossard E, Monnier P, Pasche P. Supracricoid partial laryngectomy with cricothyroidopexy for glottic and supraglottic carcinoma. *Laryngoscope.* 2000;110(4):627-634.
- Luna K, Pasche P, Tamez M, Villavicencio V. Supracricoid partial laryngectomy with cricothyroidopexy in patients with radiation. *World J Surg Oncol.* 2009;7:101.
- León X1, López M, García J, Viza I, Orús C, Quer M. Supracricoid laryngectomy as salvage surgery after failure of radiation therapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007;264(7):809-814.
- Farrag TY, Koch WM, Cummings CW, Goldenberg D, Abou-Jaoude PM, Califano JA, et al. Supracricoid laryngectomy outcomes: The Johns Hopkins experience. *Laryngoscope.* 2007;117(1):129-132.

NEOPLASIAS MALIGNAS DE VULVA. INCIDENCIA REGISTRADA EN EL SERVICIO ONCOLÓGICO HOSPITALARIO DE LOS SEGUROS SOCIALES

FÉLIX ANZOLA G, JUAN CARLOS LOBO, MORAIMA MÁRQUEZ S, JENNIE JURADO
SERVICIO ONCOLÓGICO HOSPITALARIO DE LOS SEGUROS SOCIALES. CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

El carcinoma primario de vulva representa 3 % - 8 % de los cánceres ginecológicos, predomina en pacientes mayores de 60 años. **OBJETIVO:** Determinar incidencia del carcinoma de vulva en nuestra institución en el período de 2003-2014 y su comportamiento epidemiológico. **MÉTODO:** Estudio descriptivo retrospectivo de pacientes con neoplasia maligna de vulva vistas en el Instituto Oncológico de los Seguros Sociales. Se revisaron historias clínicas y se recolectaron los datos respectivos en fichas para tal fin y analizadas mediante sistema estadístico. **RESULTADOS:** Se identificaron 24 casos de pacientes con neoplasia malignas de vulva, encontrándose mayor incidencia durante el año 2012 con 21 % de casos. El promedio de edad fue de 53 años. El tipo histológico más frecuente fue el epidermoide (80 %) seguida por el melanoma (8 %). El síntoma que prevaleció en estas pacientes fue la aparición de lesión tumoral vulvar en labios mayores. El 33 % se clasificó en estadio II y el 50 % en estadios III y IV. El 25 % de las pacientes recibió tratamiento adicional luego de la toma de la biopsia, siendo la vulvotomía radical el procedimiento mayormente realizado (8 %). **CONCLUSIONES:** Durante el período analizado podemos decir que tanto los datos epidemiológicos como demográficos coinciden con la literatura mundial. Las pacientes tardaron en promedio 18 meses en acudir entre la aparición de los síntomas y la primera consulta, de allí que gran parte de estas pacientes se diagnostiquen en estadios avanzados.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma, vulva, epidemiología, incidencia, tratamiento.

SUMMARY

The malignancy of the vulva accounts only 3 % to 8% of gynecological cancers, prevalent in patients older than 60 years old. **OBJECTIVE:** To determine the incidence of malignancy carcinoma of vulva at our institution in the period 2003-2014 and review its epidemiological behavior. **METHOD:** We do a retrospective descriptive study of patients with diagnostic of carcinoma of vulva served from 2003-2014 in the Oncology Institute of Social Security. The clinical records were reviewed and the relevant data were collected for this purpose chip and analyzed for the statistical system. **RESULTS:** 24 cases of patients with malignancy of the vulva were identified, with the highest incidence in 2012 with 21 % of cases. The average age was 53 years old. The most common histological type was squamous (80 %) followed by melanoma (8 %). The symptom that prevailed in these patients was the occurrence of vulvar tumor lesion and prevalence of labia. 33 % were classified in stage II and 50 % for stages III and IV. 25 % of the patients received additional treatment after taking the biopsy, being mostly radical vulvectomy procedure performed in (8 %). **CONCLUSIONS:** During the period under review we can say that both demographic and epidemiological data are consistent with the literature. Highlight the fact that the patients took an average of 18 months to go between onset of symptoms and the first consultation; hence most of these patients are diagnosed in advanced stages.

KEY WORDS: Carcinoma, vulva, epidemiology, incidence, treatment.

Recibido: 22/05/2015 Revisado: 11/06/2015

Aceptado para publicación: 18/07/2015

Correspondencia: Dr. Félix Anzola. Servicio Hospitalario de Los Seguros Sociales Urb. Los

Castaños. Calle Alejandro Calvo Clairret. El Cementerio. Caracas, Venezuela.
E-mail: anzola_gomez@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La vulva es la región anatómica más accesible del aparato genital femenino, por tanto debería ser el órgano cuya patología se conozca mejor y cuyo diagnóstico sea fácil y rápido; sin embargo, la patología vulvar ha sido subestimada por ser asintomática u oligosintomática, de mucho menor frecuencia con relación al cáncer en otras partes del aparato genital femenino, por ser asiento de enfermedades dermatológicas diversas no malignas y se ha considerado, erróneamente, como producto de somatización de estados de ansiedad y conflicto ⁽¹⁾.

Para Rodríguez C, la metodología diagnóstica debe incluir una minuciosa anamnesis en la que deben constar, los antecedentes de transmisión sexual, inmunosupresión y hábitos higiénicos. La inspección debe realizarse a simple vista para identificar cambios de coloración y tufismo, lesiones macroscópicas, lesiones de piel y mucosas, examen de la vagina y el cuello uterino así como la exploración de la región inguinal ⁽¹⁾.

Entre los métodos diagnósticos disponemos de la colposcopia con la aplicación de ácido acético y la realización del Test de Collins, aunque no es tan específico ⁽²⁾. La biopsia representa el método definitivo (biopsias ambulatorias con sacabocados dermatológico de Keyes). La biopsia se debe realizar en medio de la lesión y se debe llegar hasta el tejido celular subcutáneo. Las lesiones menores de 1 cm pueden ser extirpadas en su totalidad ⁽²⁾.

Las neoplasias malignas de la vulva es uno de los tumores malignos de origen ginecológico menos frecuentes, aunque se ha reportado un aumento progresivo en las últimas décadas, pues pasó del 3 % al 8 % de todos los tumores ginecológicos y corresponde al 0,5 % de todos los tumores en la mujer ⁽³⁾. En EE.UU, el cáncer

de vulva representa aproximadamente 5 % de los casos de cáncer del sistema genital femenino, proyectando número de nuevos casos de 4 850 y número de defunciones por esta causa de 1 030 para 2014 ⁽³⁾.

En Venezuela, según el Anuario Estadístico de Mortalidad 2011, del Ministerio del Poder Popular para la Salud de registraron 21 casos de tumores malignos de vulva ⁽⁴⁾. El carcinoma de vulva es una enfermedad que predomina en mujeres mayores de 60 años que generalmente se diagnostica en etapas avanzadas, aunque en los últimos años la edad de aparición ha disminuido, y sobre todo las etapas precoces han sido detectadas en grupos etarios entre 45 y 60 años ^(5,6).

El diagnóstico del cáncer de vulva se realiza por medio de una biopsia, con la finalidad de determinar el tipo histológico ⁽³⁾. La clasificación por estadios de la paciente, genera una competencia: clínico, imaginológica e histológica, constituida por los siguientes métodos cistoscopia, proctoscopia, Rayos X de tórax y urografía intravenosa ⁽⁷⁾. La afectación a otros órganos como vejiga o recto, debe ser confirmada por estudio anatomopatológico ⁽⁸⁾.

Los factores pronósticos descritos en la literatura para el cáncer vulvar son estadio FIGO, tamaño tumoral, profundidad de la invasión, invasión linfovascular y metástasis a ganglios ⁽⁹⁾. El tipo histológico más frecuente corresponde al carcinoma de tipo escamoso, con variabilidad en sus grados histológicos que dependerán directamente de la capacidad o no de la producción de queratina; generándose así dos tipos de carcinomas escamosos el queratinizante y el no queratinizante, seguido del melanoma, adenocarcinoma y sarcomas ⁽¹⁰⁾.

Se revisaron en un período de 33 años, con una serie de 181 pacientes, reportando el cáncer de vulva en un 0,48 % del total de cánceres y al 1,66 % del total de cánceres ginecológicos; predominando en el grupo etario, entre 40 y 69 años (67,7 %). El síntoma más frecuentemente

reportado fue prurito, y en la variedad histológica el 80 % correspondió a carcinoma epidermoide ⁽⁹⁾.

La base principal del tratamiento del carcinoma invasor de vulva es la vulvectomía radical con linfadenectomía inguino-femoral bilateral, no practicándose en general una linfadenectomía pélvica adicional ⁽¹¹⁾. Es necesario acotar que el tratamiento va a depender del estadio de la enfermedad, la edad de la paciente, el estatus performance de la misma y la ubicación anatómica de la lesión ⁽¹²⁾.

El tratamiento quirúrgico manifiesta una tendencia hacia la cirugía más preservadora, evolucionando de las extensas vulvectomías radicales clásicas, a las radicales modificadas mediante la técnica de triple incisión hasta resecciones locales amplias acompañadas, en los casos precoces, de biopsia de ganglio centinela inguinal, seguidas o no de reconstrucción inmediata; esto, debido al impacto que genera en la esfera urinaria y sexual de la mujer ⁽¹³⁾.

Algunos estudios, como el de Medina y col. ⁽⁵⁾, han encontrado alta frecuencia de tratamiento quirúrgico, lo cual puede estar reflejando la alta frecuencia de estadios avanzados. Esto iría en contra de las tendencias actuales, encaminadas a utilizar más quimio-radiación y menos cirugía, especialmente en mujeres mayores con comorbilidad, en las cuales la intervención quirúrgica tiende a presentar resultados menos eficaces ⁽⁸⁾. En nuestra institución hemos evidenciado una casuística considerable motivo por el cual hemos revisado desde el año 2003 los casos registrados y analizar su comportamiento epidemiológico.

MÉTODO

El estudio se realiza en el Servicio de Ginecología Oncológica del Instituto Oncológico Hospitalario de los Seguros Sociales de la ciudad de Caracas, Venezuela, entre los años de 2003

y 2014.

Se trata de un trabajo de investigación de tipo retrospectivo, descriptivo con estudios de distribución de frecuencias.

Criterios de inclusión: pacientes ingresados y evaluados por el Servicio de Ginecología Oncológica con diagnóstico de neoplasia infiltrante de vulva, cuyas biopsias fueron revisadas y confirmadas en nuestro centro por el servicio de anatomía patológica.

Se utilizó una ficha epidemiológica, mediante la cual se obtuvo la recolección de la información a través de la revisión de las historias clínicas.

Se analizaron las variables edad, histología, antecedentes, estadio, tipo de cirugía y tratamiento adyuvante.

Previamente se realizó la búsqueda de artículos tanto series de casos como de revisiones en las bases de datos de: COCHRANE, MEDLINE, PUBMED, ELSEVIER, Revista Venezolana de Oncología entre otras.

RESULTADOS

Al revisar el registro de historias clínicas de nuestra institución se encontraron 24 pacientes con diagnóstico de cáncer de vulva entre enero de 2003 y marzo de 2014. En la Figura 1 podemos apreciar la distribución por años, siendo el año 2012 cuando se presentaron el mayor número de casos con 21 %, seguido del 2011 con 16,7 %.

El grupo etario más afectado fue el comprendido entre los 50 a 59 años con 37,5 % de los casos. Las pacientes mayores de 50 años afectadas con esta neoplasia maligna representaron casi el 80 % de las pacientes (Figura 2).

Solo el 16,7 % de las pacientes eran nulíparas (Figura 3) y solo el 37,5 % referían consumo de cigarrillos.

En cuanto el motivo de consulta podemos ver en la Figura 4, que la lesión tumoral fue el motivo de consulta más frecuente con un 87 %

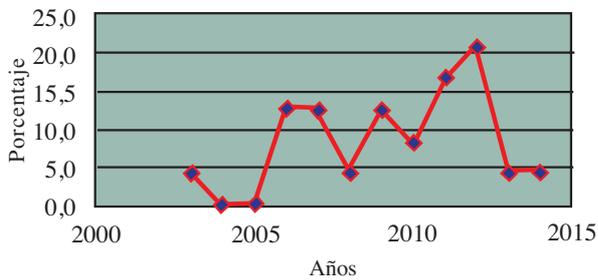


Figura 1. Distribución por años.

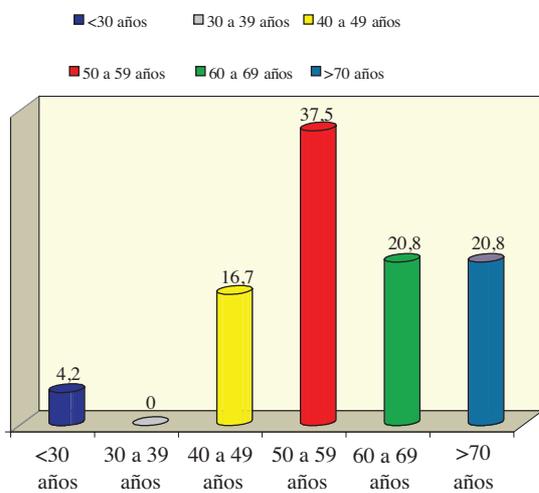


Figura 2. Grupos etarios.

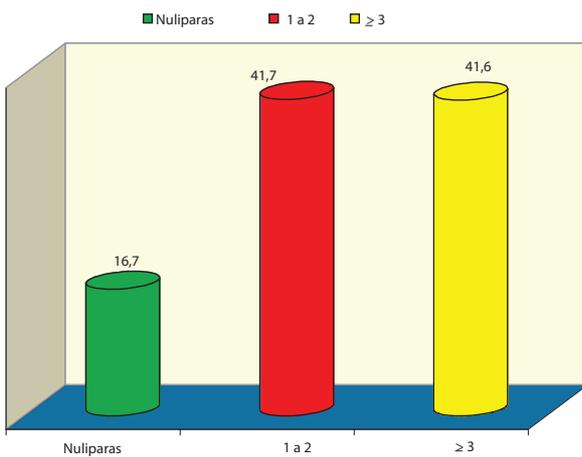


Figura 3. Paridad.

de los casos y solo 13 % estuvo representado por el prurito. Los labios mayores se afectaron en mayor proporción con respecto a los labios menores con porcentaje de 75 % siendo el labio mayor derecho el más afectado con 58 %.

En cuanto al tipo histológico, el carcinoma escamoso fue el más frecuente con casi el 80 % de los casos seguido por el adenocarcinoma y el melanoma con igual frecuencia para ambos

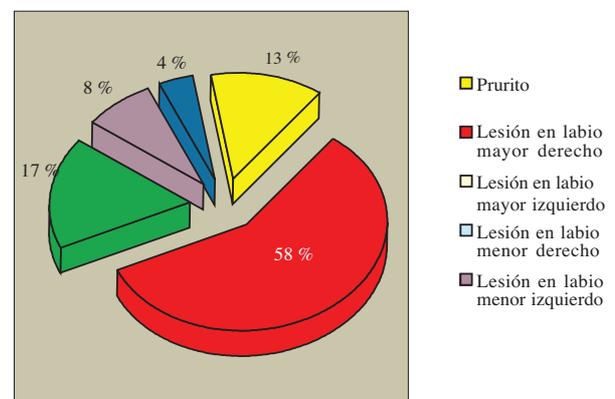


Figura 4. Motivo de consulta.



Figura 5. Lesión tumoral hipocrómica en labio menor derecho.

de 8,3 % (Figura 6).

En cuanto al grado de diferenciación del subtipo escamoso el 68 % (13 casos) eran grado 1 y el restante 32 % (6 casos) eran grado 2. No se reportaron casos grado 3.

El 50 % de las pacientes acudieron en estadios avanzados (III y IV), sin embargo, el estadio II obtuvo la más alta frecuencia como lo podemos apreciar en la Figura 7.

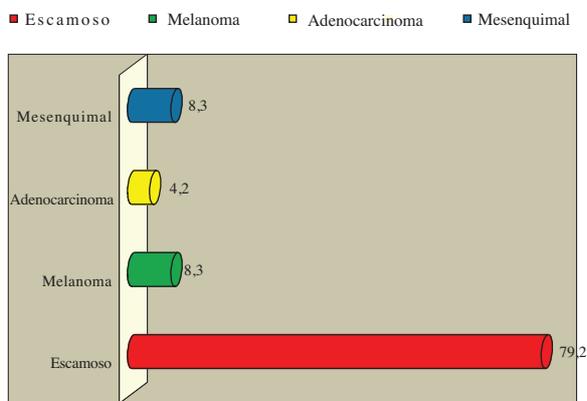


Figura 6. Tipo histológico.

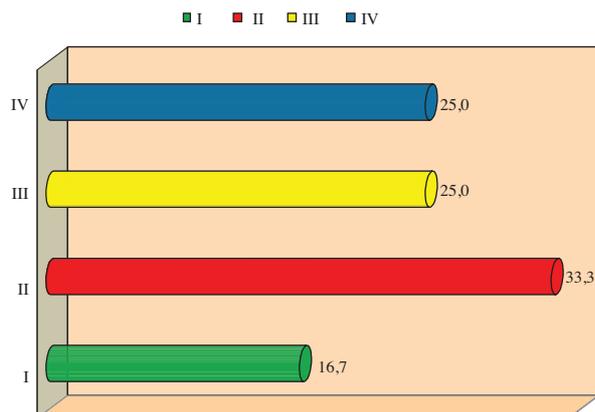


Figura 7. Estadio de la enfermedad.

El tiempo promedio de la paciente en acudir una vez que aparecieron los síntomas fue de 18 meses, con un rango muy variable entre 1 mes hasta 48 meses (4 años).

El 100 % de las pacientes se sometió a biopsia de lesión tipo punch y solo el 37,5 % recibió tratamiento quirúrgico adicional. Como se muestra en la Figura 8, la escisión local amplia representó el 45 %.

Se aplicó técnica de ganglio centinela al 66,67% (6 casos) de los cuales 4 pacientes resulto positivo para malignidad.

La media de seguimiento para estas pacientes fue de 26,5 meses con un amplio rango de 1 a 92 meses. Solo tres pacientes recibieron quimioterapia (12,5 %) y solo dos (8,3 %) recibieron radioterapia.

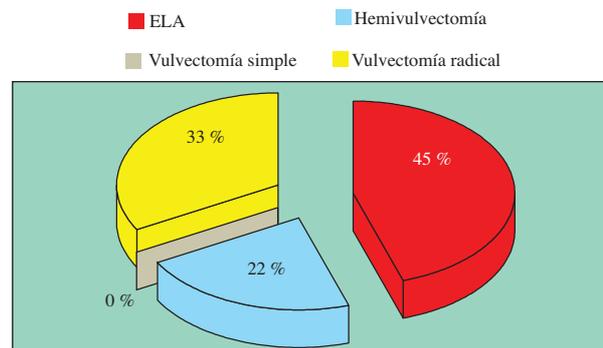


Figura 8. Tratamiento adicional.

DISCUSIÓN

El carcinoma de vulva representa una entidad poco frecuente representando solo del 4 % al 5 % de las neoplasias malignas del tracto genital femenino⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. En nuestra revisión la edad más frecuente de presentación fue de 53 años dato

que concuerda con un estudio similar realizado en nuestra institución por Pacheco y col.⁽¹⁴⁾ y a diferencia de otras series de casos como Disaia y col., donde el grupo etario más frecuente el comprendido de 65 a 75 años⁽⁸⁾. Según Molero y col., esta entidad es rara antes de los 30 años⁽¹⁵⁾, lo cual corresponde con nuestra casuística en donde se reportó un solo caso (4,2 %).

En la literatura médica se ha descrito el prurito como el síntoma más frecuente en el carcinoma de vulva^(16,17). En un estudio publicado por Medina y col., el síntoma más frecuente fue lesión tumoral, seguido de prurito. Probablemente, este hallazgo se deba a la característica de esta cohorte, relacionada con la frecuencia de estadios avanzados⁽⁵⁾. Similar a lo observado en nuestro trabajo donde el síntoma principal fue la aparición de una masa a nivel de la vulva. Para Molero y col., el síntoma más frecuente es el prurito vulvar (55 %) que suele ser de larga evolución, seguido por tumoraciones en genitales externos (35 %) y ulceraciones (10 %)⁽¹⁵⁾.

Para Molero y col., la lesión se localiza de forma más frecuente en los labios mayores (40 %) siendo en los labios menores en un 20 %, en ambos labios en el 15 %, en el clítoris en el 10 % y en horquilla y perineo en el 15 % de los casos⁽¹⁵⁾. En nuestra serie el 75 % de las lesiones comprometían los labios mayores, no hubo compromiso del clítoris, ni de región perineal, ni en horquilla. Igualmente no apreciamos lesión bilateral.

El tipo histológico más frecuente fue el escamoso con un porcentaje del 80 % de los casos, esto se compara con series como la de Wylam F y col., en donde el 90 % de los casos correspondió a este tipo histológico⁽¹⁷⁾ y con Molero y col., donde el tipo escamoso representó entre el 80 % y 90 %⁽¹⁵⁾. Para Borges y col., representó el 79 %⁽¹⁸⁾. El melanoma representó el 8 % de los casos cifra que coincide con la serie de Wylam F y col.,⁽¹⁷⁾. Llama la atención que un 8 % de los casos estuvo representado por

estirpe mensesquimal lo cual supera a lo expuesto por autores como o Borges A y col., quienes no encontraron este tipo histológico en su serie⁽¹⁹⁾, para Molero y col., los sarcomas representan apenas el 2 %⁽¹⁵⁾.

Actualmente sigue existiendo una demora entre la aparición de la sintomatología y el diagnóstico de casi 12 meses en el 30 % de los casos debido, en gran parte, al retraso de las pacientes en consultar⁽¹⁶⁾. En nuestra serie el promedio de retraso en el diagnóstico fue de 18 meses, evidenciándose que más 60 % acudieron pasados los doce meses. Según Martos V, el promedio de retraso fue de 14 meses con un rango de 8 a 25 meses⁽¹⁹⁾.

El estadio más frecuente estuvo representado por el II con un 33 % de los casos seguidos por los estadios III y IV con 25 % de los casos cada uno. Borges y col. evidenciaron 55 % de los casos en estadio III seguido por 20 % en estadio IV⁽¹⁸⁾. Pacheco y col.⁽¹⁴⁾, evidenciaron una frecuencia similar a la observada por nuestro grupo, donde el estadio II, III y IV presentaron un porcentaje de 25 % cada uno.

En cuanto al tratamiento todas las pacientes se sometieron a biopsia y solo el 25 % recibieron un tratamiento adicional, siendo la escisión local amplia el método más usado (9 %), a diferencia de Borges y col., donde la vulvectomía radical representó el 63 %⁽¹⁸⁾. En nuestro estudio la vulvectomía radical se realizó en apenas el 8 % de los casos cifra muy inferior a la registrada por Pacheco S y col., en la misma institución entre 1987 y 1992 donde se evidenció 31,5 %⁽¹⁴⁾.

En este estudio pudimos apreciar una baja incidencia de la enfermedad analizándose solo 24 casos durante el período de estudio. Datos tanto demográficos como patológicos concuerdan con estudios publicados en otros países. Llama la atención que la mayoría de las pacientes consulta luego de un período largo desde la aparición del primer síntoma, de allí que muchas se presenten en nuestra consulta en estadios avanzados.

AGRADECIMIENTOS

Primeramente a Dios proveedor de sabiduría y guía en el camino recorrido en el día a día.

Al servicio de Historias Médicas de los Servicios Oncológicos Hospitalarios de Los Seguros Sociales, Caracas. A todos aquellos que nos orientaron en la elaboración de la investigación.

REFERENCIAS

- Rodríguez CC, González E, Guerra A. Cáncer de Vulva. *Más Dermatol.* 2008;4:5-13.
- Maldonado V. Guía Práctica Clínica: Cáncer de Vulva. Disponible en: URL: http://www.osecac.org.ar/documentos/guias_medicas/GPC%202008/Ginecologia/Gin-57%20Cancer%20de%20Vulva_v0-1
- Expert Panel on Radiation Oncology-Gynecology, Kidd E, Moore D, Varia MA, Gaffney DK, Elshaiikh MA, et al. Management of loco-regionally advanced squamous cell carcinoma of the vulva. *Am J Clin Oncol.* 2013;36(4):415-422.
- Anuario de Epidemiología del Ministerio Para el Poder Popular de la Salud. Venezuela. 2011. Disponible en: URL: <http://www.mpps.gob.ve>.
- Medina M, Sánchez PR, Ortiz NM, Rodríguez A, Oróstegui CS. Comportamiento del cáncer de vulva durante 16 años en el Instituto Nacional de Cancerología (Colombia). *Rev Col Cancerol.* 2009;13(1):22-28.
- [No authors list] Cancer Management Guidelines: Gynecology Vulva: Management. Disponible en: URL: <http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/professional-resources/cancer-management-guidelines>.
- Montalvo G, García F, Herrera A. Manejo del cáncer de vulva en el Hospital Juárez de México. *Cancerología.* 1999;45(4):225-229.
- DiSaia P, Creasman W. *Clinical Gynecologic Oncology.* 7ª edición. EE.UU: Mosby Year Book; 2012.
- Rodríguez CC, Guerra TG, Bravo MJ, Álvarez P, Pérez V. Vulvar dysesthesia: New treatments for a real therapeutic challenge. *The Open Dermatology Journal.* 2008;2:73-76.
- Luesley DM, Bartion DPJ, Bishop M, Blake P, Buckley CH, Davis JA, et al. Management of vulvar cancer. Disponible en: URL: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/wprvulvacancerfull2006.pdf>.
- Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;105 (2):103-104.
- Ansik A, Van der Velden J. Surgical interventions for early squamous cell carcinoma of the vulva. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD002036.
- Mc Millan HM, Martin F, Walsh TA, Boyd WD, Coughlan BM. Vulvar cancer, 1992-2002 audit-multidisciplinary care and prognostic factors. *Ir Med J.* 2006;99(8):234-236.
- Pacheco SC, Zambrano A, Reyes A, Hidalgo I, Peña J. Carcinoma de vulva: Experiencia en el Hospital Oncológico "Padre Machado. *Rev Venez Oncol.* 1998;10(1):29-36.
- Molero J, Hernández A JJ, Lailla JM. Carcinoma de Vulva. Disponible en: URL: http://www2.univadis.net/microsites/area_salud_mujer/pdfs/28-Carcinoma_de_la_Vulva_Otros.pdf
- Puig Tintore LM, Ordi J, Vidal Sicart S, Lejárcegui JA, Torné A, Pahisa J, et al. Further data on the usefulness of sentinel lymph node identification and ultra-staging in vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2003;88(1):29-34.
- Faught W, SOGC/GOC/SCC Policy and Practice Guidelines Committee, Jeffrey J, Bryson P, Dawson L, Helewa M, et al. Management of squamous cell cancer of the vulva. *J Obstet Gynaecol Can.* 2006;28(7):640-651.
- Borges GA, Pontillo H, Yáñez L, Gutiérrez N, Jiménez M, Bracho G, et al. Neoplasias infiltrantes de vulva. *Rev Venez Oncol.* 2007;19(3):219-222.
- Martos VJ. Carcinoma de vulva. *FMC.* 2013;20(10):622-633.

SARCOMA DE KAPOSI CLÁSICO EXTENSO. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y TRATAMIENTO CON LA DOXORRUBICINA LIPOSOMAL

DIMAS HERNÁNDEZ

SERVICIO DE MEDICINA 2, HOSPITAL VARGAS; CÁTEDRA DE CLÍNICA Y TERAPÉUTICA MÉDICA "B", ESCUELA JOSÉ MARÍA VARGAS, UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA, CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

El sarcoma de Kaposi clásico es una entidad clínica muy poco frecuente y actualmente no existe un tratamiento estándar para las lesiones extensas. Se trataron cinco pacientes masculinos con lesiones nodulares en los pies con la doxorubicina liposomal 20 mg/m² cada 21 días, por 4 a 6 ciclos. Se obtuvo un 80 % de respuestas completas y un 100 % de beneficio clínico durante un seguimiento promedio de 3 años (rango, 1-4). No hubo ninguna toxicidad. Se puede concluir que nuestros pacientes tienen características clínicas particulares, y la doxorubicina liposomal podría ser considerada como la droga de primera línea para el tratamiento del sarcoma de Kaposi clásico extenso debido a su excelente respuesta clínica y la ausencia de toxicidad.

PALABRAS CLAVE: Sarcoma de Kaposi clásico, clínica, tratamiento, doxorubicina liposomal

SUMMARY

The classic Kaposi's sarcoma is a clinical entity with a very low frequency; and actually, there is not a standard treatment for the extensive lesions. We treat five male patients with nodular lesions on the feet; they were treated with liposomal doxorubicin, 20 mg/m² every 21 days for 4-6 cycles. There were 80 % of complete responses and 100 % of clinical benefit during a mean follow up period of 3 years (range, 1-4). There was not toxicity. It can be concluded that our patients have particular clinical characteristics, and the liposomal doxorubicin could be considered as first line treatment for patients with extensive lesions of classic Kaposi's sarcoma because of the excellent responses and the absence of toxicity.

KEYWORDS: Classic Kaposi's sarcoma, clinic, treatment, liposomal doxorubicin.

INTRODUCCIÓN

El sarcoma de Kaposi (SK) fue originalmente descrito por Moritz Kaposi en 1872 ⁽¹⁾. La manifestación clínica del SK recibe el nombre de "lesión en parche" y se caracteriza por ser una mácula rojiza, indolora, bien delimitada, frecuentemente unilateral en miembros inferiores. Posteriormente la lesión puede evolucionar al nódulo, el cual se caracteriza por ser de apariencia sólida, de color rojo violáceo con algunas áreas de hiperqueratosis y tendencia a la ulceración.

En los estadios avanzados, las lesiones

Recibido: 12/06/2015 Revisado: 20/07/2015

Aceptado para publicación: 15/08/2015

Correspondencia: Dr. Dimas Hernández, Escuela de Medicina José María Vargas, Dirección, San José, Caracas 1010-A. Tel: +58212-5629928, e-mail: dimas78@hotmail.com

son frecuentemente bilaterales, y pueden comprometer toda la extremidad; así como, las mucosas y presentar edema alrededor ⁽²⁾. Han sido reconocidos cuatro tipos epidemiológicos del SK: el clásico, el endémico, el iatrogénico y el epidémico o asociado a la infección con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

El SK clásico es la variante inicialmente descrita por Kaposi ⁽¹⁾, ocurre predominantemente en personas mayores, entre 50 y 80 años de edad, provenientes de la región mediterránea y Europa del este; así como, en personas de origen judío. Se observa principalmente en hombres, con una relación hombre/mujer de 10-15/1, es muy infrecuente en niños y adultos jóvenes ⁽³⁾.

El SK clásico es una entidad clínica muy poco frecuente por lo cual no existe un tratamiento estándar aceptado universalmente. Las lesiones aisladas han sido tratadas con crioterapia, cirugía, láser terapia o radioterapia ^(3,4); sin embargo, las lesiones extensas con la presencia de nódulos, no son susceptibles a estas modalidades de tratamiento. En este grupo de enfermos se ha ensayado la doxorubicina liposomal (DL) ⁽⁵⁾, la vinblastina ⁽⁶⁾, el interferón alfa-2 ⁽⁷⁾, la talidomida ⁽⁸⁾ y el paclitaxel ⁽⁹⁾, pero aún no hay consenso referente a la droga de primera línea. Por esta razón realizamos un estudio prospectivo del uso de la DL en pacientes con SK extenso.

MÉTODO

El presente estudio fue previamente aprobado por la Comisión de Ética del Hospital Vargas. Se incluyeron cinco pacientes masculinos con SK clásico extenso, todos estadios II según el sistema de estadificación de Mitsuyasu ⁽¹⁰⁾, entre enero de 2011 y diciembre de 2014. En todos los pacientes se realizó una historia clínica completa en la que se incluyó el número de manchas y nódulos; así como, su ubicación anatómica. Se realizó el ensayo de ELISA para el VIH y el conteo

de linfocitos T-CD4 y T-CD8. Todos fueron tratados con la DL, 20 mg/m² cada 21 días entre 4 a 6 ciclos. Los criterios de respuesta clínica fueron los siguientes: respuesta completa (RC): desaparición de todas las lesiones, y respuesta parcial (RP): desaparición de al menos 50 % de las lesiones. Además, se cuantificó el beneficio clínico en todos los pacientes ⁽¹¹⁾. La toxicidad se evaluó de acuerdo a los criterios del Instituto Nacional de Cáncer (EE.UU) ⁽¹²⁾.

RESULTADOS

El promedio de edad de los pacientes fue de 72 años (rango, 66-78), todos eran del sexo masculino, mestizos y con un ensayo de ELISA para VIH negativo. El inmunodiagnóstico celular mostró un nivel adecuado de linfocitos T-CD4 positivos (promedio: 850 células/ μ L con un rango entre 735 y 954) y de linfocitos T-CD8 positivos (promedio: 410 células/ μ L con un rango entre 310 y 515); así como, la razón linfocitos T-CD4 positivos/linfocitos T-CD8 positivos (promedio: 2,1 con un rango entre 1,8 y 2,4). Referente a la distribución de las lesiones, todos presentaron lesiones nodulares en los pies las cuales les dificultaban para deambular debido a la presencia de dolor; solamente un paciente, presentó además máculas en la pierna izquierda.

Todos los pacientes tuvieron lesiones extensas que permitió su clasificación como estadio II ⁽¹⁰⁾ (Cuadro 1). Los pacientes recibieron su tratamiento con la DL y dos de ellos alcanzaron RC con 2 ciclos y se le administraron 2 ciclos adicionales; tres pacientes recibieron 6 ciclos de tratamiento, de los cuales en dos de ellos se alcanzó una RC con 4 ciclos y se le administraron 2 ciclos adicionales (Figura 1 y 2). Uno de los pacientes solo obtuvo una RP con 6 ciclos de tratamiento. Hubo un 80 % de RC y un 20 % de RP. Con respecto al beneficio clínico, el 100 % de los pacientes obtuvo beneficio porque el dolor

Cuadro 1. Características clínicas de 5 pacientes con sarcoma de Kaposi clásico

Edad	Sexo	Raza	ELISA VIH	Linfocitos* T-CD4+	Linfocitos* T-CD8+	Razón CD4/CD8	Distribución Lesiones	Estadio Clínico
71	M	Mestizo	N	799	333	2,4	Nódulos ambos pies	II
66	M	Mestizo	N	954	455	2,1	Nódulos pie derecho	II
78	M	Mestizo	N	840	435	1,9	Máculas de pierna Nódulos pie izquierdo	II
75	M	Mestizo	N	735	310	2,4	Nódulos de pie derecho	II
68	M	Mestizo	N	920	515	1,8	Nódulos de pie derecho	II

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana; *: células/ μ L; M: masculino; N: negativo.



Figura 1. Lesiones nodulares de sarcoma de Kaposi clásico en pie derecho.



Figura 2. Respuesta clínica completa de las lesiones nodulares de sarcoma de Kaposi clásico en pie derecho posterior a 4 ciclos con la doxorubicina liposomal.

cedió después del primer ciclo de tratamiento. Referente a la toxicidad, ningún paciente presentó toxicidad hematológica ni gastrointestinal; por tanto, ninguno de ellos requirió medicación con factores estimulantes de granulocitos, eritropoyetina o antieméticos. El promedio de seguimiento de este grupo de enfermos fue de 3 años (rango, 1-4) y hasta diciembre del año

2014 no se observó recaída del SK en el grupo de estudio.

DISCUSIÓN

El SK clásico es una entidad clínica muy poco frecuente; por tanto, ha sido muy difícil realizar estudios epidemiológicos y clínicos.

En la actualidad, no existen estudios aleatorios con el suficiente poder estadístico, que permitan definir la primera línea de tratamiento en los casos de SK clásico extenso.

La edad de nuestro grupo fue similar a la edad que ha sido descrita previamente, no así el grupo de individuos afectados. Ha sido tradicionalmente reportado, que las personas con SK clásico son de origen de la cuenca mediterránea, Europa del este y judíos⁽³⁾. El grupo de estudio es mestizo, y no se encontró ninguna relación con la ascendencia previamente descrita.

En el año 1994 se describió el virus herpes humano-8 (VHH-8) asociado a todas las formas de SK^(13,14) y se han realizado estudios epidemiológicos sobre la distribución del virus a nivel mundial. Con estos nuevos hallazgos, consideramos que más que una relación étnica en el SK clásico, puede existir una relación epidemiológica de acuerdo con la distribución geográfica del VHH-8; y este hecho podría explicar, la presencia del SK clásico en individuos que no tienen ninguna ascendencia similar a la descrita⁽¹⁵⁾.

La bibliografía referente al SK clásico describe que las lesiones son fundamentalmente máculas en los miembros inferiores que no causan ninguna morbilidad ni comprometen la vida de los pacientes⁽²⁾. En nuestros casos, las manifestaciones clínicas han cambiado, predominando los nódulos en los pies causando morbilidad, porque por el dolor impide la deambulaci3n de los pacientes.

Actualmente, se han realizado estudios de epidemiología molecular del VHH-8 proveniente del SK epidémico, y se ha observado que unas variantes moleculares del VHH8 producen predominantemente lesiones cutáneas y otras viscerales^(16,17). Aunque no se han realizado estudios de las variantes moleculares provenientes del SK clásico en nuestro medio, probablemente existan variantes más agresivas que puedan explicar las lesiones nodulares.

El tratamiento estándar de las máculas en los miembros inferiores de los pacientes con SK clásico ha sido: cirugía, crioterapia, láser terapia o radioterapia^(3,4).

Referente a las lesiones extensas, no existe un acuerdo unánime del tratamiento de primera línea. Inicialmente se utilizó el interferón alfa-2 a bajas dosis, durante 6 meses, obteniendo solamente RP con efectos adversos muy frecuentes en los pacientes^(7,18). Posteriormente, se utilizó la vinblastina obteniendo un 50 % de RC con una toxicidad mínima⁽⁶⁾.

El siguiente agente utilizado fue la DL, en estos casos se obtuvo un 10 % de RC y 70 % de RP; sin embargo, la toxicidad fue elevada. En el 20 % de los pacientes se observó una neutropenia grado 3 y un paciente desarrolló una neutropenia grado 4. En este estudio la duración media de la respuesta fue 9 meses (rango, 5-13). Además, se reportó un 70 % de beneficio clínico debido a la mejoría del dolor^(19,20).

En nuestro estudio, se utilizó la misma dosis de la DL y obtuvimos un 80 % de RC mantenida por un promedio de 3 años (rango, 1-4), no hubo ningún tipo de toxicidad y hubo un beneficio clínico en el 100 % de los pacientes. Llama la atención, que el paciente que solo alcanzó una RP tenía máculas en la pierna izquierda; en este paciente, las lesiones nodulares desaparecieron y persistieron algunas máculas.

Ha sido descrito en el SK epidémico una respuesta de la DL diferencial dependiendo de la ubicación de las lesiones, siendo la DL más efectiva en las lesiones mucosas en contraste con las lesiones cutáneas⁽²¹⁾. Probablemente, nuestro paciente con SK clásico tuvo un comportamiento similar, y la DL fue más efectiva en las lesiones nodulares al compararlas con las lesiones cutáneas; y por ello, solo se alcanzó una RP.

También se ha comparado la DL con el interferón alfa-2 en las lesiones extensas del SK clásico⁽²²⁾. Los resultados fueron superiores con la DL (RC 80 % vs. 17 % con interferón alfa-2); además, la toxicidad con la DL fue mucho menor.

Finalmente, podemos concluir que nuestros pacientes tienen características clínicas diferentes a lo que ha sido descrito previamente; además, con base a la respuesta clínica y el perfil de toxicidad obtenido con la DL, esta podría ser considerada la droga de primera línea para el tratamiento del SK clásico extenso.

REFERENCIAS

1. Kaposi M. Idiopathic multiple pigmented sarcoma of the skin. *Arch Dermatol Syphilis*. 1872;4:265-273.
2. Friedman-Kien AE, Saltzman BR. Clinical manifestations of classical, endemic, African, and epidemic AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *J Am Acad Dermatol*. 1990;22:1237-1250.
3. Iscovich J, Boffetta P, Franceschi S, Azizi E, Sarid R. Classic Kaposi's sarcoma: Epidemiology and risk factors. *Cancer*. 2000;88:500-517.
4. Tombolini V, Osti MF, Bonanni A, Valeriani M, Iacari W, Donato V, et al. Radiotherapy in classic Kaposi's sarcoma (CKS): Experience of the Institute of Radiology of University "La Sapienza" of Rome. *Anticancer Res*. 1999;19:4539-4544.
5. Castiñeiras I, Almagro M, Rodríguez-Lozano J, Fernández-Jorge B, Paradela S, Pozo JD, et al. Disseminated classic Kaposi's sarcoma. Two cases with excellent response to pegylated liposomal doxorubicin. *J Dermatolog Treat*. 2006;17:377-380.
6. Zidan J, Robenstein W, Abzah A, Taman S. Treatment of Kaposi's sarcoma with vinblastine in patients with disseminated dermal disease. *Isr Med Assoc J*. 2001;3:251-253.
7. Tur E, Brenner S. Classic Kaposi's sarcoma: Low dose interferon alfa treatment. *Dermatology*. 1998;197:37-42.
8. Rubegni P, Sbrano P, De Aloe G, Flori ML, Fimiani M. Thalidomide in the treatment of Kaposi's sarcoma. *Dermatology*. 2007;215:240-244.
9. Kim SY, Kim DH, Lee HJ, Seo YI, Lee JH, Lee Y. Treatment of disseminated classic type of Kaposi's sarcoma with paclitaxel. *Ann Dermatol*. 2011;23:504-507.
10. Mitsuyasu RT. Kaposi's sarcoma in the acquired immunodeficiency syndrome. *Infect Dis Clin N Am*. 1988;2:511-523.
11. Hernández DE, Marín ME, Pérez JR. Sarcoma de Kaposi epidémico: beneficio clínico con el régimen doxorubicina-bleomicina-vincristina. *Rev Fac Med (Caracas)*. 2001;24:185-188.
12. National Cancer Institute. Common toxicity criteria. Bethesda MD: National Cancer Institute; 1988.
13. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, Lee F, Culpepper J, Knowles DM, et al. Identification of herpes virus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science*. 1994;266:1865-1869.
14. Chang Y, Moore PS. Kaposi's sarcoma (KS)-associated herpesvirus and its role in KS. *Infect Agents Dis*. 1996;5:215-222.
15. Freitas RB, Freitas MR, Linhares AC. Prevalence of human herpesvirus 8 antibodies in the population of Belen, Para, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2002;44:309-313.
16. Boralevi F, Masquelier B, Denayrolles M, Dupon M, Pellegrin JL, Ragnaud JM, et al. Study of human herpesvirus (HHV-8) variants from Kaposi's sarcoma in France: Is HHV-8 subtype A responsible for more aggressive tumors? *J Infect Dis*. 1998;178:1546-1547.
17. Hernández DE, Masquelier B, Pérez O, Oliver M, Fleury HJA. Human herpesvirus variants in Venezuelan patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Clin Infect Dis*. 2003;36:385-386.
18. Tur E, Brenner S, Michalevicz R. Low-dose recombinant interferon alfa treatment for classic Kaposi's sarcoma. *Arch Dermatol*. 1993;129:1297-1300.
19. Di Lorenzo G, Kreuter A, Di Trollo R, Guarini A, Romano C, Montesarchio V, et al. Activity and safety of pegylated liposomal doxorubicin as first-line therapy in the treatment of non-visceral classic Kaposi's sarcoma: A multicenter study. *J Invest Dermatol*. 2008;128:1578-1580.
20. Di Lorenzo G, Di Trollo R, Montesarchio V, Palmieri G, Nappa P, Delfino M, et al. Pegylated liposomal doxorubicin as second-line therapy in the treatment of patients with advanced classic Kaposi's sarcoma: A retrospective study. *Cancer* 2008;112:1147-1152.
21. 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.
22. Kreuter A, Rasokat H, Klouche M, Esser S, Bader A, Gambichler T, et al. Liposomal pegylated doxorubicin versus low-dose recombinant interferon alfa 2a in the treatment of advanced classic Kaposi's sarcoma: Retrospective analysis of three German centers. *Cancer Invest*. 2005;23:653-659.

CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES CON METÁSTASIS METACRÓNICA A ÍLEON Y VESÍCULA BILIAR. REPORTE DE CASO

TOLENTINO DOS SANTOS DE SOUSA, BEATRIZ ELENA DELGADO DOMÍNGUEZ, MARÍA ELENA MALASPINA RIAZANOVA, JOANNY ISABEL DAVALILLO VELÁSQUEZ, JOSÉ VICENTE SIRITT CHANG, EVELYN MORENO

SERVICIO DE CIRUGÍA HOSPITAL "DR. PLÁCIDO DANIEL RODRÍGUEZ RIVERO". SAN FELIPE, ESTADO YARACUY, VENEZUELA

RESUMEN

El objetivo de este trabajo es presentar el caso de un paciente masculino quien acude con hallazgo ecográfico de LOE renal izquierdo, se realiza nefrectomía radical, con reporte histopatológico de carcinoma de células renales; 2 años después es intervenido por tumor de íleon terminal, cuyo informe inmunohistoquímico confirma la presencia de carcinoma de células claras metastásico. Posterior a 4 años del diagnóstico inicial, en control ecográfico abdominal, se evidencian lesiones polipoideas en vesícula biliar. Se realiza colecistectomía laparoscópica, con hallazgo histopatológico que confirma nueva metástasis. El patrón metastásico es complejo; a pesar de eso, la diseminación a órganos como la vesícula biliar y el intestino delgado es extremadamente raro. Para nuestro conocimiento es el primer caso reportado a nivel mundial de un carcinoma de células renales con metástasis a íleon terminal y a vesícula biliar en el mismo paciente.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, renal, metástasis, metacrónica, carcinoma de células claras.

SUMMARY

The aim of this study is to report a case about a male patient who consults with an ultrasound finding of a left kidney tumor, on which was performed a radical left nephrectomy, with pathological report of renal cells carcinoma; two years later a surgical treatment was performed for a terminal ileum tumor, whose immunohistochemistry report confirms the presence of metastatic carcinoma renal cells. Four years after the initial diagnosis, an abdominal ultrasound showed polyposis lesions in the gallbladder. Laparoscopic cholecystectomy was performed with histopathological finding which confirms new metastatic clear cells. The metastatic pattern is complex; however, its spreading to organs such as the gallbladder and small intestine is extremely rare. To our knowledge, this is the first documented case in the world of a metastatic renal clear cells carcinoma to terminal ileum and gallbladder in the same patient.

KEY WORDS: Cancer, renal, metachronous, metastasis, clear cell carcinoma

INTRODUCCIÓN

El cáncer renal en adultos está conformado por tumores malignos desarrollados a partir del parénquima renal o de la pelvis renal. Los tumores de células transicionales representan el 10 % de todos los casos, y su origen es primordialmente de la pelvis renal ⁽¹⁾. El 90 %

Recibido: 22/07/2015 Revisado: 30/08/2015

Aceptado para publicación: 22/09/2015

Correspondencia: Dr. Tolentino Dos Santos: Urb. Tamanaco Avenida Terepaima Manzana N° casa # 16. Tinaquillo, Estado Cojedes. Tel: 0416-6479228
E-mail: tinodossantos@hotmail.com

restante provienen básicamente del parénquima renal y son los denominados carcinomas de células renales (CCR), representa del 2 % al 3 % de todos los cánceres en general, con una incidencia de 5,8 y mortalidad de 1,4 por cada 100 000 habitantes, respectivamente ⁽²⁾.

Ocupa el decimotercer lugar en frecuencia a nivel mundial, con una tendencia global de incremento en su incidencia, a predominio de Europa y EE.UU, e índices más bajos en Asia y Suramérica. Es más frecuente en hombres que en mujeres (2:1), y en 75 % de los casos aparece después de los 60 años, con mayores cifras de mortalidad en aquellos casos diagnosticados después de los 75 años ⁽³⁾. Puede aparecer de forma esporádica o hereditaria; en estos casos asociado a los síndromes de Von Hippel Lindau, o de Birth-Hogg-Dube, así como al cáncer papilar de células renales hereditario ⁽⁴⁾.

Desde el punto de vista histopatológico los CCR se subdividen en carcinomas de células claras (75 %), carcinomas cromofílicos (15 %), carcinomas cromóforos (5 %) oncocitoma (3 %), y carcinoma de los ductos colectores (2 %) ⁽⁵⁾.

Los factores de riesgo que se han señalado para la aparición de CCR, incluyen el tabaquismo, la enfermedad quística renal adquirida, obesidad, sedentarismo, baja ingesta de vitaminas, y la exposición a tóxicos ambiental y/o laboral como el tricloroetileno, el polvo de ladrillo y las fibras de lana ⁽³⁾. Asimismo, se han descrito factores que presuntamente disminuyen la incidencia de CCR, como lo es la exposición a rayos ultravioletas UVB en altas latitudes ⁽⁶⁾.

En los últimos años se ha observado una mejoría en la supervivencia global a los 5 años, la cual es de 67 % en comparación a la década de 1970, donde se ubicaba alrededor del 51 % ⁽⁷⁾. La presentación clínica clásica está conformada por dolor lumbar y masa palpable en los flancos, asociado a hematuria; sin embargo, esto ocurre solo en 9 % de los pacientes. Las neoplasias malignas renales suelen cursar de forma silente,

por esto, solo 45 % de los pacientes se presentan inicialmente con enfermedad localizada, en un 25 % como enfermedad localmente avanzada, y en 30 % de los casos debuta como enfermedad metastásica ⁽⁴⁾.

El método diagnóstico de elección ante la sospecha de un carcinoma de células renales, es la tomografía computarizada contrastada (TC), que permite diferenciar lesiones sólidas de quísticas, y además permite evaluar el compromiso de estructuras como el pedículo renal, nódulos linfáticos, y la vena cava inferior; lo que es útil para el estadiaje de los pacientes. Sin embargo, las imágenes obtenidas por resonancia magnética nuclear (RMN) permiten una visualización adecuada acerca del compromiso vascular mayor, y está reemplazando a la TC como método de evaluación de la extensión local de estas lesiones. La ecografía abdominal solo es útil en el estudio de lesiones quísticas complejas, cuyas imágenes tomográficas no hayan sido conclusivas. Estudios como la urografía de eliminación y la arteriografía no han demostrado una utilidad superior a la TC y la RMN en el diagnóstico de CCR ^(5,8).

En 2014, Thorstenson y col., publicaron una extensa serie de 5 553 pacientes diagnosticados con CCR, en los que se analizaron las diversas formas de manejo quirúrgico que se les puede dar a estos pacientes; y concluyeron que a 76 % se le intentó un procedimiento quirúrgico curativo, realizándose nefrectomía radical a 82 % de estos pacientes, a un 14 % nefrectomía parcial, y a un 4 % de los casos crioterapia o ablación con radiofrecuencia. Además se establece en este estudio, que los procedimientos curativos menos invasivos se pudieron utilizar con más frecuencia cuando las lesiones no sobrepasaban los 4 cm de diámetro ⁽⁹⁾.

El tratamiento más efectivo de los pacientes con enfermedad local avanzada asociada a metástasis a distancia fue la nefrectomía citorreductora asociada a terapia sistémica

adyuvante (nivel de evidencia 1A), dejando a la metastasectomía como una opción también válida, pero que estará sujeta a muchos factores, tales como el sitio de la metástasis, los riesgos, preferencias del paciente, etc. (nivel de evidencia 3). La terapia adyuvante sistémica se recomienda en casos metastásicos ^(2,10).

El objetivo de este trabajo es presentar el caso de un paciente masculino de 66 años de edad a quien acude a nuestra consulta privada con hallazgo ecográfico de LOE renal izquierdo. Antecedentes personales: diabetes mellitus tipo 2, e hipertensión arterial sistémica de larga data, en control regular. Hábitos psico-biológicos: alcohol ocasional. Niega tabáquicos. Antecedentes familiares: madre fallecida por cáncer de cuello uterino.

Examen físico: regulares condiciones generales, hemodinámicamente estable. Abdomen: globoso, se palpa tumoración en flanco izquierdo de 15 cm x 10 cm, no doloroso, bordes regulares, no móvil. Se realiza RMN abdominal y pélvica (08/12/2009), concluyendo: formaciones quísticas renales bilaterales. LOE en polo superior renal izquierda inespecífica. Irregularidad de los contornos en el polo superior de riñón izquierdo (Figura 1).

Se realiza nefrectomía radical izquierda, el 15/03/2010, evidenciándose riñón izquierdo de 20 cm x 10 cm x 8 cm, con lesión tumoral de aproximadamente 15 cm de diámetro ubicado en los 2/3 superiores del riñón izquierdo (Figura 2).

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente masculino de 66 años de edad, asintomático, con antecedente de enfermedad poliquística renal bilateral desde hace 2 años, quien es referido a consulta por presentar como hallazgo ecográfico, LOE renal izquierdo. Antecedentes personales: diabetes mellitus tipo 2, e hipertensión arterial sistémica de larga data, en control regular. Hábitos psico-biológicos: alcohol ocasional. Niega tabáquicos. Antecedentes familiares: madre fallecida por cáncer de cuello uterino.

Examen físico: regulares condiciones generales, hemodinámicamente estable. Abdomen: globoso, se palpa tumoración en flanco izquierdo de 15 cm x 10 cm, no doloroso, bordes regulares, no móvil. Se realiza RMN abdominal y pélvica (08/12/2009), concluyendo: formaciones quísticas renales bilaterales. LOE en polo superior renal izquierda inespecífica. Irregularidad de los contornos en el polo superior de riñón izquierdo (Figura 1).

Se realiza nefrectomía radical izquierda, el 15/03/2010, evidenciándose riñón izquierdo de 20 cm x 10 cm x 8 cm, con lesión tumoral de aproximadamente 15 cm de diámetro ubicado en los 2/3 superiores del riñón izquierdo (Figura 2).

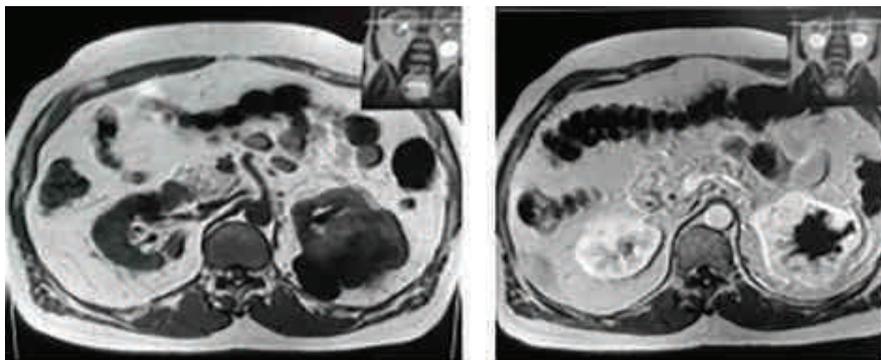


Figura 1. RMN. Abdomen-Pelvis 08/12/09.



Figura 2. Riñón izquierdo. Especimen quirúrgico (15/03/2010).

Biopsia N° 04959: macroscópicamente: riñón izquierdo de 17 cm x 10 cm x 9 cm, con lesión tumoral de 15 cm x 9 cm. Conclusión: adenocarcinoma de células renales infiltrante. Se evidencian 03 ganglios linfáticos negativos para neoplasia. Perfil hepático 13/04/10: resultados dentro de límites normales.

Paciente en control médico por consulta cada 4 meses durante 2 años, se mantiene asintomático, sin hallazgos pertinentes positivos al examen físico; y sin alteraciones bioquímicas ni imaginológicas sugerentes de recaída de la enfermedad primaria.

Acude el 04/05/2012, con síndrome anémico asociado a hematoquecia. Al examen físico se evidencia moderada palidez cutáneo mucosa; abdomen blando, deprimible, no doloroso. Se palpa tumoración de 10 cm de diámetro aproximadamente en fosa ilíaca derecha; paciente se mantiene hospitalizado durante 01 día y se egresa por mejoría clínica y paraclínica.

Tránsito intestinal (07/05/2012): estructura correspondiente con asa intestinal dilatada en íleon terminal con dilatación y retardo del vaciado del íleon sugestivo de LOE (Figura 3). TC



Figura 3. Tránsito intestinal baritado (07/05/2012).

abdomino-pélvica (11/05/2012): lesión ocupante de espacio en fosa ilíaca derecha de 70 mm x 50 mm, que impresiona formar cuerpo con el íleon terminal. Quistes renales derechos Bosniak I. Ausencia de riñón izquierdo (Figura 4).



Figura 4. TC Abdominopélvica (12/05/2012).

Se planifica para colecistectomía laparoscópica (23/04/2014). Hallazgos: vesícula biliar de paredes delgadas, con 2 pólipos pediculados, de 1 cm diámetro hacia fondo y cuerpo vesicular respectivamente (Figura 8). Biopsia (N° YY-0020426) (23/04/2014): cavidad vesicular con 2 tumores polipoides amarillentos de 8 mm y 6 mm. Conclusión: carcinoma de células claras metastásico a vesícula biliar (Figura 9).

CT/PET (09/07/2014): captación fisiológica en corteza cerebral. Hipercaptación en lóbulo izquierdo de glándula tiroideas, que se correlaciona con calcificación a ese nivel. Captación normal en tórax, abdomen y sistema óseo (Figura 10).

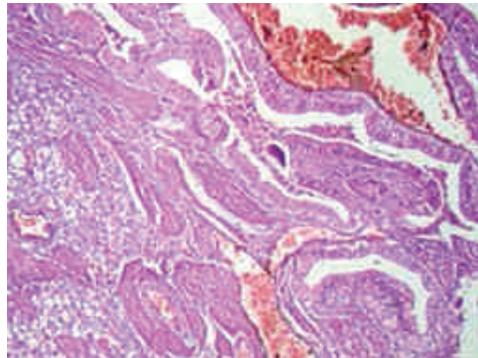


Figura 10. PET-CT (09/07/2014).



Figura 8. Vesícula biliar. Espécimen quirúrgico (23/04/2014).

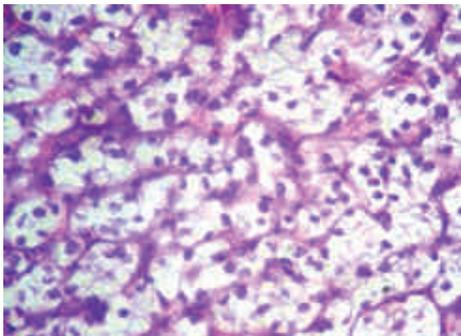


Figura 9. Biopsia (YY-0020426) (23/04/2014). CCR metastásico a vesícula biliar. H-E.

DISCUSIÓN

Las metástasis de CCR normalmente se ubican en hígado, pulmones, huesos y ganglios linfáticos. La diseminación intestinal proveniente de CCR es rara, con unas pocas decenas de casos publicados en la literatura mundial; se manifiestan habitualmente con cuadro característico de obstrucción intestinal asociado a hemorragia digestiva. En estos casos no es inusual la presentación como intususcepción intestinal, que pueden llegar incluso a ser en múltiples localizaciones del intestino delgado. La aparición de estas lesiones metastásicas ocurren en promedio entre 3 a los 20 meses del diagnóstico inicial; tratándose a todos los pacientes con metastasectomía, y resolución posterior de los síntomas⁽¹¹⁻¹³⁾. El caso clínico que nosotros presentamos cursó con una metástasis ileal que obstruía casi la totalidad de la luz del órgano, y estuvo asociado a sangrado digestivo; lo cual se corresponden a otros casos publicados previamente.

En 2014, Hegde R y col., publican otro caso de obstrucción intestinal secundario a intususcepción ileal por metástasis de CCR, donde el diagnóstico se pudo hacer con ayuda

de la TC, concluyéndose que este estudio, es de gran utilidad en el diagnóstico y en la localización de estas lesiones ⁽¹⁴⁾. Incluso se han descrito casos de metástasis intestinales recurrentes en otros segmentos del intestino, y asociarse a diseminación de otros órganos simultáneamente ⁽¹⁵⁾.

Por otra parte, las metástasis de CCR a la vesícula biliar, son quizás aún más raras. En un trabajo publicado en 2013 por Ghaoui y col., se hace una revisión de la literatura, donde se reporta que hasta la fecha de ese estudio, solo se habían publicado 40 casos de esta variedad de metástasis, representando una forma de diseminación de CCR extremadamente rara. Sin embargo, el cáncer renal es una de las neoplasias que producen metástasis de forma más diversa ⁽¹⁶⁾.

En una revisión del Instituto Nacional de Cáncer de EE.UU (NCI), conducida en 2012 por Chung y col., se hace una revisión de hasta 33 casos para entonces publicados, que incluían pacientes propios del referido instituto y de otros reportados en otras partes del mundo, donde se informa que la edad promedio de los pacientes con el diagnóstico de metástasis a la vesícula biliar fue de 63 años, los cuales en general eran asintomáticos, y donde el diagnóstico se había obtenido en los controles de vigilancia posoperatoria de CCR. Asimismo, un 61 % de esos pacientes tenían asociadas metástasis a otros órganos, como riñón contralateral, páncreas, pulmones, y glándulas suprarrenales; sin que esté reportada metástasis de intestino delgado en los pacientes a los que se le ha comprobado diseminación a la vesícula biliar; lo cual si estaba presente en el paciente motivo de esta publicación, no existiendo un caso similar en la literatura ⁽¹⁷⁾.

En cuanto al tratamiento de estas lesiones, todas las alternativas descritas son válidas, porque por la poca cantidad de casos publicados, no existe una revisión que permita una recomendación universal. Se puede utilizar la colecistectomía

abierta o laparoscópica con resultados exitosos en ambas modalidades; este último procedimiento fue el realizado en nuestro paciente, con buena evolución posoperatoria ⁽¹⁸⁾.

REFERENCIAS

1. Chow W, Dong L, Devesa S. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol*. 2010;7(5):245-257.
2. Ljunberg B, Bensalah K, Bex A, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, et al. Guidelines on renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2015;67(5):913-924.
3. Qayyum T, Oades G, Horgan P, Aitchison M, Edwards J. Epidemiology and risk factors for renal cancer. *Curr Urol*. 2013;6(4):169-174.
4. Corgna E, Betti M, Gatta G, Roila F, De Mulder P. Renal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007;64(3):247-262.
5. Curti B. Renal cell carcinoma. *JAMA*. 2004;292(1):97-110.
6. Grant WB. Update on evidence that support a role of solar ultraviolet-B irradiance in reducing cancer risk. *Anticancer Agents Med Chem*. 2013;13(1):140-146.
7. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistic, 2009. *CA Cancer J Clin*. 2009;59(4):225-249.
8. Sacco E, Pinto F, Totaro A, D'Addessi A, Racioppi M, Gulino G, et al. Imaging of renal cell carcinoma: State of the art and recent advances. *Urol Int*. 2011;86(2):125-139.
9. Thorstenson A, Bergman M, Scherman-Plogell AH, Hosseinnia S, Ljungberg B, Adolfsson J, et al. Tumor characteristics and surgical treatment of renal cell carcinoma in Sweden 2005-2010: A population-based study from the National Swedish Kidney Cancer Register. *Scand J Urol*. 2014;48(3):231-238.
10. Bergmann L, Beck J, Bothe K, Brinkmann O, Buse S, Goebell P, et al. Treatment algorithm for metastatic renal cell carcinoma: Recommendations based on evidence and clinical practice. *Oncol Res Treat*. 2014;37(3):136-141.
11. Sridhar SS, Haider MA, Guindi M, Moore MJ. Metastatic renal cell cancer. A case of small bowel obstruction due to intraluminal metastases. *The Oncologist*. 2008;13(2):95-97.

12. Eo WK, Kim GY, Choi SI. A Case of multiple intussusceptions in the small intestine caused by metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Res Treat.* 2008;40(2):97-99
13. Aissa A, Kherifech M, Alouini R, Hajji H, Stita W. Multiple intussusceptions revealing metastases from renal carcinoma to the small intestine. *J Visc Surg.* 2012;149(3) e223-e224.
14. Hegde R, Gowda H, Rachana A, Yadav V, Khadse G. Renal cell carcinoma presenting as small bowel obstruction secondary to a metastatic ileal intussusception. *J Radiol Case Rep.* 2014;8(4):25-31.
15. Takahara K, Inamoto, Nomi H, Ubai T, Tsuji M, Azuma H, et al. A case report of small intestine metastasis from renal cell carcinoma. *Hinyokika Kyo.* 2011;57(9):505-507.
16. Ghaouti M, Znati K, Jahid A, Zouaidia F, Bernoussi Z, El Fakir Y, et al. A gallbladder tumor revealing metastatic clear cell renal carcinoma: Report of case and review of literature. *Diagn Pathol.* 2013;8:4-6.
17. Chung P, Srinivasan R, Linehan M, Pinto P, Bratslavsky G. Renal cell carcinoma with metastases to the gallbladder: Four cases from the National Cancer Institute (NCI) and review of the literature. *Urol Oncol.* 2012;30(4):476-481.
18. Khan A, Huth J, Kapur P, Huerta S. Indications and recommended approach for surgical intervention of metastatic disease to the gallbladder. *World J Surg Oncol.* 2010;8:80.

MANEJO DE NEOPLASIA QUÍSTICA MUCINOSA DEL PÁNCREAS. A PROPÓSITO DE UN CASO REVISIÓN DE LA LITERATURA

ARTURO CORDERO G, MARÍA V GOYO, ROBERTO RAMÍREZ, CARLOS DE PACE, JORGE ORTIZ, GABRIEL ÁLVAREZ

SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL. HOSPITAL "DR. RICARDO BAQUERO GONZÁLEZ". CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

OBJETIVO: Presentamos por su poca frecuencia paciente femenina de 48 años, quien refiere aumento de volumen, dolor abdominal de tipo punzante desde 2012. **CASO CLÍNICO:** Examen físico: abdomen globoso, masa palpable en epigastrio hacia pelvis con extensión hacia flanco izquierdo, indurada, móvil, levemente dolorosa. TAC abdominal: LOE quístico en cuerpo y cola de páncreas, LOE para-uterino izquierdo de naturaleza quística, útero aumentado de tamaño. PAAF endoscópica de quiste pancreático insatisfactorio. Laboratorios: CA 19-9:54,91U/mL. Se realiza laparotomía exploradora + ooforectomía izquierda + corte congelado + histerectomía total + pancreatectomía corpocaudal + esplenectomía + corte congelado. Biopsia definitiva: teratoma quístico benigno, leiomiomas uterinos, neoplasia quística mucinosa no invasiva del páncreas, con displasia de bajo grado, ganglios linfáticos libres. **DISCUSIÓN:** Las neoplasias quísticas mucinosas histológicamente se diferencian tres tipos tumorales, el cistoadenoma mucinoso (65 %), que es una lesión benigna sin atipias epiteliales; las neoplasias quísticas mucinosas proliferativas no invasivas (30 %), que presentan diferentes grados de displasia e incluso carcinoma *in situ*, y el cistoadenocarcinoma mucinoso invasivo (5 %), que es un tumor maligno de mal pronóstico. **CONCLUSIÓN:** Las neoplasias quísticas mucinosas del páncreas son tumoraciones que se observan en nuestra práctica médica con mayor frecuencia. Su diagnóstico correcto se ha facilitado con la realización de ecografía más TC con realización de una PAAF. Una vez se tenga la certeza de estar ante una neoplasia quística mucinosa de páncreas, el tratamiento adecuado es la resección quirúrgica adaptada a la localización del tumor.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, páncreas, mucinoso, quístico, cirugía.

SUMMARY

OBJECTIVE: The cystic tumors of the pancreas are a heterogeneous group of rare neoplasms. **CASE REPORT:** We present a clinical case of a female patient, 48 years old, who refers abdominal pain throbbing since the year 2012. The physical exam: Globose abdomen, palpable epigastric mass with extension into the pelvis to left flank, indurated, mobile, slightly painful. Abdominal CT: Pancreatic cystic body and tail, para-uterine tumor left cystic nature, enlarged uterus. The endoscopic pancreatic cyst results unsatisfactory. Laboratory CA 19-9:54.91 U / mL, she underwent a left oophorectomy laparotomy explorer + frozen cut +total hysterectomy + corpus-caudal pancreatectomy + splenectomy + frozen section. The definitive biopsy results in benign cystic teratoma, uterine leiomiomas, mucinous cystic neoplasm of the pancreas noninvasive, low grade dysplasia, free lymph nodes. **DISCUSSION:** The mucinous cystic neoplasms are different histologically actually known three tumor types, mucinous cystadenoma (65 %), which is a benign epithelial lesion without atypia; proliferative mucinous cystic neoplasms noninvasive (30 %), having different degrees of dysplasia and even carcinoma *in situ*, and invasive mucinous cyst adenocarcinoma in (5 %), which a malignant tumor with a poor prognosis is. **CONCLUSION:** The mucinous cystic neoplasms of the pancreas tumors are seen in our practice more often. A correct diagnosis has been facilitated by performing ultrasound plus CT performing FNAB. Once the certainty of being before a mucinoso pancreatic cystic neoplasm, the proper treatment is surgical resection tailored to the location of the tumor is taken.

KEY WORDS: Cancer, pancreas, mucinous, cystic, surgery.

Recibido: 16/08/2014 Revisado: 15/09/2014

Aceptado para publicación:29/09/2014

Correspondencia: Dr. Arturo Cordero. Hospital Ricardo

Baquero G. Sector Los Flores de Catia, calle el Yunque,
Caracas, Venezuela. Tel: 041222929020. E-mail:

arturocorderoguzman@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Los tumores quísticos del páncreas (TQP) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias (tumores serosos, mucinosos y un grupo miscelánea), poco frecuente, representan el 15 % de los tumores del páncreas, la neoplasia quística mucinosa del páncreas supone más del 50 % de las neoplasias quísticas pancreáticas y afectan, en el 84 % de los casos, a mujeres alrededor de los 53 años de edad ⁽¹⁻⁶⁾. El interés hacia esta patología se ha ido incrementando en los últimos años por su alta tasa de curación y su potencial confusión con enfermedades pancreáticas benignas. El desarrollo de nuevos métodos diagnósticos aplicados a pacientes asintomáticos o mínimamente sintomáticos ha provocado un aumento del número de estas lesiones. El diagnóstico exacto preoperatorio se ha convertido en una prioridad, debido a las repercusiones terapéuticas que conlleva. Presentamos nuestra experiencia sobre el diagnóstico, la actitud terapéutica y el seguimiento de un caso afectado por neoplasia quística mucinosa de páncreas.

CASO CLÍNICO

Femenina de 48 años de edad, quien inicia enfermedad actual en el 2012, por aumento de volumen y dolor abdominal localizado en mesogastrio de tipo punzante. Antecedentes quirúrgicos: 3 cesáreas segmentarias, laparotomía ginecológica+ cuña de ovario derecho por quiste de ovario roto, tiroidectomía parcial por nódulo tiroideo derecho, hace 25 años.

Al examen físico: paciente en estables condiciones generales, cuello: móvil, simétrico con cicatriz de Kocher eutrófica, sin adenopatías, abdomen globoso, se evidencia cicatriz suprapúbica eutrófica, ruidos hidro-aéreos presentes, se palpa masa de aproximadamente 30 cm x 30 cm

en epigastrio hacia la pelvis con extensión hacia flanco izquierdo, indurada, móvil, levemente dolorosa.

Se solicita TAC abdominal con doble contraste: 1. LOE quístico en relación con cuerpo y cola de páncreas, de contornos regulares y paredes gruesas, de 5,7 cm x 7,8 cm. 2. LOE parauterino izquierdo de naturaleza quística sugiriendo etiología anexial de contornos regulares bien definidos de aproximadamente 11 cm x 7,3 cm, útero en AVF central con aumento de tamaño de contornos lobulados, miometrio heterogéneo 3. Quiste cortical simple de riñón izquierdo.

Endoscopia digestiva superior: estudio normal, siendo insatisfactoria la toma de muestra por PAF endoscópica de quiste pancreático. Endoscopia digestiva inferior: enfermedad hemorroidal interna no complicada.

Laboratorios: alfa fetoproteína: 1,5 ng/mL; antígeno carcino embrionario: 2,1 ng/mL; CA-125:4,82 U/mL; CA 19-9:54,91 U/mL, leucocitos: 5 200 10³/μL; HGB: 7,6 gr/dL; HCT: 23,9 %; plaquetas: 4 300, perfil tiroideo dentro de límites normales. Se diagnostica: 1. Neoplasia quística de páncreas, 2. LOE parauterino izquierdo, 3. Leiomiomatosis uterina anemizante.

Se realiza laparotomía exploradora + ooforectomía izquierda + corte congelado + hysterectomía total + pancreatectomía corporo-caudal + esplenectomía + corte congelado. Cuyos hallazgos fueron: escaso líquido de aspecto cetrino libre en cavidad, tumor de ovario izquierdo de 12 cm adherido a sigmoides, útero miomatosis de 15 cm x 10 cm x 6 cm; tumor quístico de cuerpo y cola de páncreas, corte congelado de ovario izquierdo: teratoma quístico maduro, corte congelado de quiste pancreático: diferido.

Diagnóstico y hallazgos microscópicos: teratoma quístico benigno (maduro), trompa uterina izquierda sin cambios histológicos

significativos, leiomiomas uterinos, neoplasia quística mucinosa no invasiva del páncreas, con displasia de bajo grado, márgenes quirúrgicos libres de neoplasia, ganglios linfáticos nueve (9) libres de lesión.

Paciente quien evoluciona tórpidamente; al 2° día de evolución presenta pancreatitis posquirúrgica, evolucionando satisfactoriamente con tratamiento médico, al 10° día de hospitalización se evidencia aumento de volumen en miembro superior derecho posterior a toma de punción venosa central subclavia derecha, diagnosticándose trombosis venosa profunda de vena braquial y axilar derecha, con resolución satisfactoria al tratamiento médico con anticoagulantes.

DISCUSIÓN

La neoplasia quística mucinosa representa más del 50 % de las neoplasias quísticas pancreáticas y afectan, en el 84 % de los casos, a mujeres alrededor de los 53 años de edad (rango: 18-82 años) ⁽¹⁻⁴⁾. Sus síntomas de presentación son vagos e inespecíficos, dolor abdominal, masa abdominal, pérdida de peso. La presencia de estos síntomas es mucho más frecuente en caso de malignidad. Se trata de tumores grandes, de más de 5 cm de diámetro, localizados en el 75 % de los casos en cuerpo/cola pancreática y que no comunican con el conducto pancreático.

Son tumores multiloculares, de bordes bien definidos y superficie lisa, compuestos por varios quistes, rellenos de mucina. Suelen presentar en su interior septos y proyecciones papilares, observándose ocasionalmente calcificaciones periféricas a modo de “cáscara de huevo”. La superficie de los quistes está tapizada por una mono-capa de células epiteliales columnares productoras de mucina que se disponen sobre un estroma similar al ovárico.

En el 70 % de los casos la capa epitelial es incompleta (denudación multifocal), lo que puede

dar lugar a falsos negativos en la biopsia de estas lesiones. Histológicamente se diferencian tres tipos tumorales, el cistoadenoma mucinoso (65 %), que es una lesión benigna sin atipias epiteliales; las neoplasias quísticas mucinosas proliferativas no invasivas (30 %), que presentan diferentes grados de displasia e incluso carcinoma *in situ*, y el cistoadenocarcinoma mucinoso invasivo (5 %), que es un tumor maligno de mal pronóstico ⁽⁶⁻⁹⁾. Este último se supone originado desde una neoplasia quística mucinosa benigna.

A favor de este origen está la observación de que tumores quísticos mucinosos observados por largos períodos de tiempo acaban malignizándose y que hasta en el 55 % de los casos coexisten epitelios benignos y malignos en un mismo tumor. Esta última razón apoya el hecho de que estas neoplasias deban ser estudiadas por el patólogo en su totalidad, pues malignizarían focalmente.

El seguimiento posoperatorio debe ser estricto, independientemente del diagnóstico patológico final, debido al alto potencial maligno de estos tumores y a la imposibilidad de efectuar un examen histológico completo. La diferenciación entre los tres tipos histológicos es de gran importancia pronóstica, pues si bien la resección es el tratamiento de elección para las tres formas tumorales, en las dos primeras es curativa pero no en la tercera, en la que el pronóstico es peor ^(8,9).

Las neoplasias quísticas mucinosas del páncreas son tumoraciones que en la actualidad gracias al desarrollo de nuevas tecnologías se observan en nuestra práctica médica con más frecuencia. La inexistencia de episodios previos de pancreatitis facilita el diagnóstico clínico diferencial con el pseudoquiste. Su diagnóstico correcto se ha facilitado con los múltiples métodos diagnósticos actuales basándose en el protocolo de ecografía más TC. Ocasionalmente, el diagnóstico puede llegar a ser muy complejo, requiriendo realización de una PAAF endoscópica o por TC. Una vez

se tenga la certeza de estar ante una neoplasia quística mucinosa del páncreas, el tratamiento adecuado es la resección quirúrgica adaptada a la localización del tumor.

REFERENCIAS

1. Schatter PP, Avni Y, Gvirtz G, Rosen A, Czerniak A. The impact of laparoscopy and laparoscopic ultrasound on the management of pancreatic cystic lesions. *Arch Surg.* 2000;135(3):260-264.
2. Doi R, Fujimoto K, Wada M, Imamura M. Surgical management of intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas. *Surgery.* 2002;132(1):80-85.
3. Palomeque A, Ramia JM, Villar J, Mansilla A, Garrote D, Ferrón JA. Tumores quísticos mucinosos del páncreas. *Cir Esp.* 2004;75(4):196-199.
4. Obara T, Maguchi H, Saitoh Y, Itoh A, Arisato S, Ashida T, et al. Mucin-producing tumor of the pancreas: Natural history and serial pancreatogram changes. *Am J Gastroenterol.* 1993;88(4):564-569.
5. Traverso LW. Surgical treatment of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: The aggressive approach. *J Gastrointest Surg.* 2002;6(5):662-663.
6. Le Borgne J, De Calan L, Partensky C. Cystoadenomas and cystoadenocarcinomas of the pancreas: A multi-Institutional retrospective study of 398 cases. *Ann Surg.* 1999;230(2):152-161.
7. Horvath KD, Chabot JA. An aggressive resection approach to cystic neoplasms of the pancreas. *Am J Surg.* 1999;178(4):269-274.
8. Hashimoto L, Walsh RM, Vogt D, Henderson JM, Meyers J, Hermann R. Presentation and management of cystic neoplasms of the pancreas. *J Gastrointest Surg.* 1998;2(6):504-508.
9. Eloubeidi MA, Hawes RH. Mucinous tumors of the exocrine pancreas. *Cancer Control.* 2000;7(5):445-451.

RESUMEN DEL CÁNCER EN VENEZUELA. 2012

LUIS G. CAPOTE NEGRÍN

COORDINADOR DEL REGISTRO CENTRAL DE CÁNCER. PROGRAMA DE ONCOLOGÍA. CARACAS, VENEZUELA

INTRODUCCIÓN

El cáncer es hoy en Venezuela como en la mayor parte del mundo una de las causas más frecuentes de enfermedad o de muerte.

La carga de la enfermedad es de tal magnitud, que puede expresarse señalando, que una de cada cuatro personas si alcanza la edad de 74 años, será diagnosticada por alguna de sus variedades y una de cada siete tiene el riesgo de fallecer por cáncer.

Las neoplasias malignas son sin embargo, dentro de las enfermedades crónicas, las que tiene hoy día un mejor pronóstico, porque cerca de la mitad de las personas que la padecen logran curarse.

Con el proceso de envejecimiento, que caracteriza la evolución de la estructura de la pirámide poblacional en el mundo, a lo cual no escapa Venezuela; el cáncer continuará escalando en magnitud, hasta situarse en el curso de las próximas dos décadas en la primera posición como causa de muerte.

Bajo esta denominación genérica de cáncer, se agrupa un conjunto de patologías que revisten por sus características de evolución y desarrollo una gran complejidad, tanto en el orden médico por las implicaciones en tecnología de diagnóstico y tratamiento; como en el psicosocial, por la carga emocional y en especial por el impacto económico que representan. Esto último obligará al Estado o a los particulares a efectuar cuantiosas inversiones en su tratamiento y control, que representarán porcentajes cada vez más altos del presupuesto dedicado a la salud, lo cual hace imprescindible contar con un sistema de información, completo eficaz y oportuno; que asegure una adecuada planificación, seguimiento y evaluación de un programa de control de cáncer.

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DEL CÁNCER EN VENEZUELA

Para el año 2015, de acuerdo a las estimaciones hechas en el Registro Central de Cáncer, se espera que ocurran unas 26 620 muertes por cáncer en el país, representando el 16 % de la mortalidad general y las estimaciones de incidencia apuntan a unos 58 300 casos nuevos.

Dentro del gran espectro de variedades que se agrupan bajo el término de cáncer, algunas como las neoplasias malignas de piel son muy comunes y otras raras como el cáncer de la hipofaringe; sin embargo, excluyendo los

Recibido: 09/07/2015 Revisado: 20/08/2015

Aceptado para publicación: 02/09/2015

Correspondencia: Dr. Luis Capote Negrín. MPPS,
Caracas, Venezuela. Tel:+584143246668.

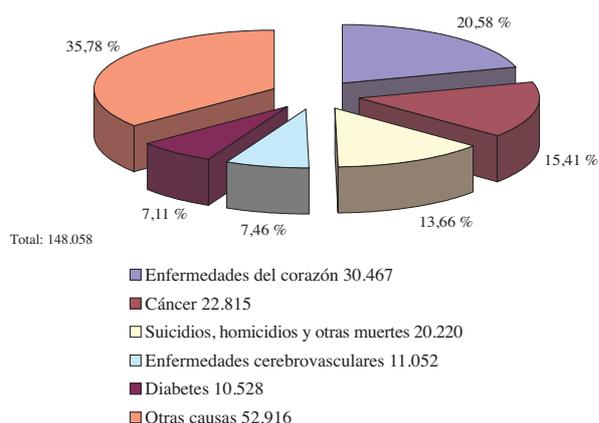
E-mail: lgcapote@yahoo.es

carcinomas basocelulares de piel, tenemos en cinco localizaciones, tales como: pulmón, próstata, glándula mamaria, cuello uterino y colorrectal, una ocurrencia del 52 % de los casos.

Además se presentan notables variaciones por género y edad, siendo particularmente diferentes los cánceres de niños, adultos jóvenes o personas de tercera edad.

Los últimos datos oficiales de la situación del cáncer en el país corresponden al año 2012, la fuente de información estadística se basa en los registros de mortalidad de Venezuela publicadas en el Anuario Epidemiológico de 2012 (último publicado) y para la morbilidad o incidencia se obtiene a través de estimaciones por métodos estadísticos, que toman como base la información la mortalidad y los datos de morbilidad del Registro Central de Cáncer, del Programa de Oncología del MPPS.

En la Figura 1 se presentan las cinco primeras causas de muerte en Venezuela el año 2012, según el Cuadro 1 del Anuario de Mortalidad; solo las enfermedades del corazón, con 30 437 defunciones superan al cáncer, tal como ha estado ocurriendo en las últimas décadas.

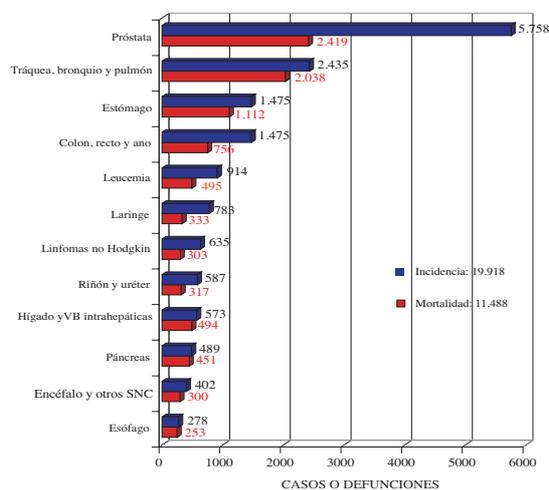


Fuente: Anuario de Mortalidad 2012

Figura 1. Cinco primeras causas de mortalidad en Venezuela. Ambos géneros 2012.

En el año 2012 ocurrieron en Venezuela de acuerdo la estimación estadística del sistema de Registro Central de Cáncer, 42 046 casos (excluyendo cáncer de piel, que aunque es la neoplasia maligna más frecuente en Venezuela al igual que en el resto del mundo, presenta muchas dificultades para hacer estimaciones válidas).

Las defunciones registradas para el mismo año fueron 22 815 y al desagregar por género y localizaciones, observamos que en varones, (Figura 2) las localizaciones más frecuentes corresponden a: próstata (5 758 casos y 2 419 defunciones), seguido por pulmón (2 435 casos y 2 038 defunciones), estómago (1 475 casos y 1 112 defunciones) colon y recto (1 474 casos y 756 defunciones); estas cuatro localizaciones representan para varones el 56 % de la morbilidad o incidencia y el 55 % de la mortalidad anual. En el género femenino, las cuatro localizaciones más frecuentes (Figura 3) son: glándula mamaria (5 063 casos y 2 067 defunciones), cuello uterino (4 076 casos y 1 630 defunciones), pulmón (1 697 casos y 1 366 defunciones) y colon y recto (1 661



Fuente: Registro Central de Cáncer, Programa de Oncología MPPS

Figura 2. Cáncer en varones. Incidencia estimada y mortalidad. Venezuela.

Cuadro 1. Cáncer: incidencia estimada. 20 primeras localizaciones. Adultos jóvenes (25 a 44 años). Ambos géneros. Venezuela. Año 2012

LOCALIZACIONES	TOTAL	Tasas Espec.	%
Cuello uterino	1 732	40,10	24,69
Glándula mamaria	1 275	29,38	18,18
Colon, recto y ano	407	4,69	5,80
Estómago	397	4,57	5,66
Bronquios y pulmones	334	3,85	4,76
Leucemias	326	3,75	4,65
Ovario	216	5,01	3,08
Linfomas no Hodgkin	211	2,43	3,01
Glándula tiroides	167	1,92	2,38
Cuerpo del útero	164	3,80	2,34
Linfomas de Hodgkin	157	1,81	2,24
Riñón	140	1,61	2,00
Encéfalo, meninges y otros SNC.	135	1,55	1,92
Tejido conjuntivo y otros tejidos blandos	107	1,23	1,53
Testículo	101	2,31	1,44
Huesos y cartílagos	96	1,11	1,37
Hígado	86	0,99	1,23
Laringe	72	0,83	1,03
Próstata	55	1,26	0,78
Páncreas	44	0,51	0,63
Otras loc. y las N E y mal def.	792	9,12	11,29
TOTAL	7 014	80,78	100,00

Tasa específica: calculada por la Pob. de ambos géneros de 25 a 44 años.

(1) Tasa calculada por la Pob. femenina de 25 a 44 años

(2) Tasa calculada por la Pob. masculina de 25 a 44 años

Nota: En GL Mamaria la tasa se calculó excluyendo 6 casos de varones

Fuente: MPPS. Programa de Oncología. Registro Central de Cáncer. Venezuela 2015

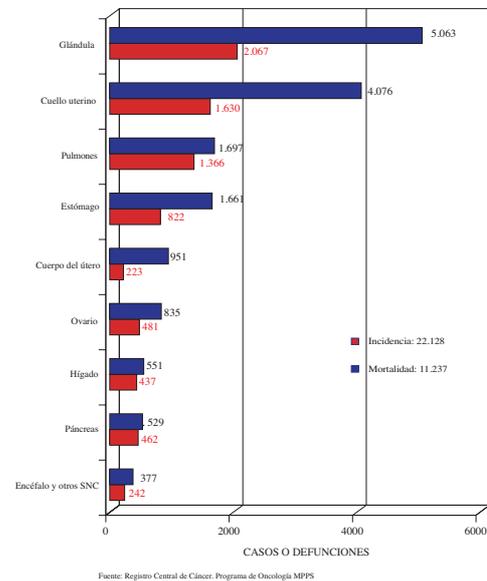


Figura 3. Cáncer en mujeres: incidencia estimada y mortalidad. Venezuela. 2012.

casos y 801 defunciones), que representan el 56 % de la incidencia y 52 % de la mortalidad anual.

El perfil del cáncer en niños para el año 2012, se presenta en la Figura 4, las estimaciones sitúan en 1 508 las cifras de casos y 419 las defunciones registradas en menores de 15 años; las leucemias dominan ampliamente sobre las otras localizaciones de cáncer representando el 36 % del total, seguido de los tumores malignos del sistema nervioso central con un 11 % y los linfomas con cerca de 10 %. En los últimos años el pronóstico de los tumores malignos en niños ha mejorado notablemente gracias a los efectos favorables de la quimioterapia y esto se refleja en una diferencia entre la incidencia y mortalidad, de alrededor de tres casos por cada defunción.

En el Cuadro 1, se presenta la incidencia de cáncer en adultos jóvenes (25 a 44 años) para ambos géneros. Lo destacable, es que como puede observarse las dos primeras localizaciones

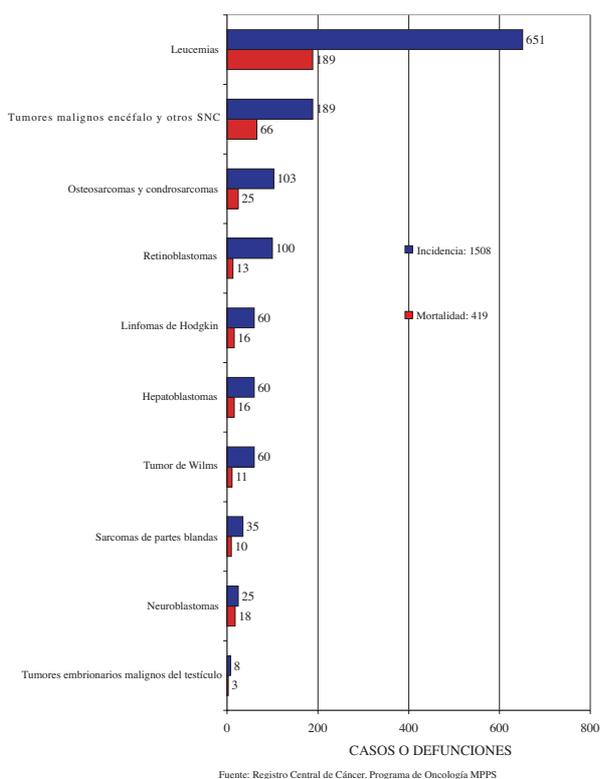


Figura 4. Incidencia y mortalidad por cáncer < 15 años. Ambos géneros. Venezuela. 2012.

que representan el 42 % del total, son cuello uterino y mama, uno propio del género femenino y la otra casi exclusivamente a este género.

El Cuadro 2, corresponde a la incidencia de cáncer para ambos géneros en la tercera edad (mayores de 64 años); lo resaltante en contraposición a lo que observamos en adultos jóvenes, es que un cáncer del género masculino (próstata) es el que sobresale, alcanzando casi un 18 % del total y junto con las cuatro localizaciones que le siguen en frecuencia: pulmón, colorrectal, mama y estómago representan el 40,5 %.

En Cuadro 3 y 4, se presentan ordenados por su frecuencia, la incidencia y mortalidad de la mayoría de las localizaciones de cáncer en

Cuadro 2. Cáncer. Incidencia estimada. 20 primeras localizaciones. Adultos de tercera edad (>64 años). Ambos géneros. Venezuela. Año 2012

LOCALIZACIONES	TOTAL T. DE CASOS	ESPEC. DE CASOS	% DE CASOS
Próstata	3 458	442,35(2)	17,42
Bronquios y Pulmones	1 477	83,31	7,44
Colon, recto y ano	1 171	66,05	5,90
Glándula mamaria	970	97,87(1)	4,95
Estómago	950	53,59	4,79
Vejiga	526	29,67	2,65
Cuello uterino	512	51,66(1)	2,58
Hígado	470	26,51	2,37
Páncreas	400	22,56	2,02
Linfomas no Hodgkin	392	22,11	1,98
Laringe	384	21,66	1,93
Cuerpo del útero	278	28,05(1)	1,40
Leucemias	250	14,10	1,26
Riñón	197	11,11	0,99
Mieloma múltiple	179	10,10	0,90
Encéfalo, meninges y otros SNC.	164	9,25	0,83
Esófago	146	8,24	0,74
Vesícula biliar y Vías bil. extrahepáticas	144	8,12	0,73
Ovario	130	13,12(1)	0,65
Otras neoplasias malignas de piel	6 401	361,05	32,25
Otras loc. y las N E y mal def.	1 249	69,77	6,23
TOTAL	19 848	1 119,54	100,00

Tasa Específica: calculada por la Pob. de ambos géneros >64 años.

(1) Tasa calculada por la Pob. femenina >64 años.

(2) Tasa calculada por la Pob. masculina >64 años.

Nota: En GL Mamaria la tasa se calculó excluyendo 12 casos de varones.

Nota: Otras neoplasias malignas de piel fueron separadas del orden de frecuencia, por baja confiabilidad en la estimación.

Fuente: MPPS. Programa de Oncología. Registro Central de Cáncer. Venezuela 2015.

Cuadro 3. Cáncer. Incidencia estimada y mortalidad. Varones. Venezuela 2012

LOCALIZACIONES	TOTAL CASOS	TOTAL DEFUNC	T. Cr. CASOS	T. Est CASOS	T.Cr. DEFUNC	T. Est DEFUNC
Próstata	5 758	2 419	39,10	49,68	16,43	20,00
Bronquios y pulmones	2 435	2 038	16,54	19,83	13,84	16,80
Estómago	1 475	1 112	10,02	11,65	7,55	9,05
Colon, recto y ano	1 474	756	10,01	11,71	5,13	6,15
Leucemias	914	495	6,21	6,51	3,36	3,66
Laringe	783	333	5,32	6,52	2,26	2,79
Linfomas no Hodgkin	635	303	4,31	4,77	2,06	2,34
Vejiga	606	180	4,12	5,00	1,22	1,50
Riñón	587	317	3,99	4,58	2,15	2,56
Hígado	573	494	3,89	4,72	3,35	4,07
Páncreas	489	451	3,32	4,04	3,06	3,73
Encéfalo, meninges y otros SNC.	402	300	2,73	2,97	2,04	2,33
Esófago	278	253	1,89	2,31	1,72	2,06
Huesos y cartilagos	230	147	1,56	1,58	1,00	1,10
Mieloma múltiple	229	167	1,56	1,96	1,13	1,35
Pene.	216	65	1,47	1,61	0,44	0,51
Linfomas de Hodgkin	216	77	1,47	1,41	0,52	0,55
Testículo	201	51	1,37	1,31	0,35	0,34
Tejido conjuntivo y otros tejidos blandos	185	81	1,26	1,40	0,55	0,61
Melanoma cutáneo	165	68	1,12	1,26	0,46	0,52
Glándula tiroides	142	43	0,96	1,00	0,29	0,35
Lengua	129	69	0,88	1,02	0,47	0,57
Cavidad bucal	128	51	0,87	0,98	0,35	0,42
Orofaringe	125	59	0,85	0,99	0,40	0,48
Vesícula biliar y vías biliares extrahepáticas	112	85	0,76	0,88	0,58	0,69
Pleura, mediastino y otros organos torácicos	111	59	0,75	0,81	0,40	0,46
Parótida y otras glándulas salivales	88	34	0,60	0,69	0,23	0,28
Ojo y sus anexos	86	15	0,58	0,66	0,10	0,12
Peritoneo y retroperitoneo	80	50	0,54	0,60	0,34	0,39
Faringe n. Es.	78	68	0,53	0,64	0,46	0,57
Intestino delgado	75	34	0,51	0,59	0,23	0,28
Glándula suprarrenal y otras glándulas endoc.	52	31	0,35	0,35	0,21	0,23
Glándula mamaria	46	11	0,31	0,37	0,07	0,10
Nasofaringe	43	34	0,29	0,35	0,23	0,27
Fosas nasal. Etc	38	18	0,26	0,30	0,12	0,14
Labio	32	4	0,22	0,28	0,03	0,03
Hipofaringe	32	14	0,22	0,27	0,10	0,12
Nervios periféricos y sistema nervioso aut.	20	4	0,14	0,11	0,03	0,03
Otras neoplasias malignas de piel	7 555	199	51,31	60,61	1,35	1,61
Otras localizaciones las N E y mal def.	650	499	4,41	5,21	3,39	4,04
TOTAL	27 473	11 488	186,57	221,53	78,02	93,17

Tasas Cr.: Tasas crudas por 100 000 varones. Tasas Est.: Tasas estandarizadas según pob mundial de Segi.

NOTA: OTR. N. MALIG DE PIEL: Se sacaron del orden de frecuencias, porque las estimaciones de incidencia tienen baja confiabilidad.

Fuente: MPPS. Programa de Oncología. Registro Central de Cáncer. Venezuela 2015

Cuadro 4. Cáncer. Incidencia estimada y mortalidad. Hembras. Venezuela 2012.

LOCALIZACIONES	TOTAL CASOS	TOTAL DEFUNC	T.Cr. CASOS	T. Est CASOS	T. Cr. DEFUNC	T. Est DEFUNC
Glándula mamaria	5 063	2 067	34,58	34,93	14,12	14,26
Cuello uterino	4 076	1 630	27,84	27,26	11,13	11,08
Bronquios y pulmones	1.697	1 366	11,59	12,29	9,33	9,45
Colon, recto y ano	1 661	801	11,35	11,58	5,47	5,38
Estómago	1 040	822	7,10	7,25	5,61	5,41
Cuerpo del útero	951	223	6,50	6,73	1,52	1,59
Leucemias	840	431	5,74	5,92	2,94	2,95
Ovario	835	481	5,70	5,74	3,29	3,37
Linfomas no Hodgkin	576	268	3,93	4,07	1,83	1,85
Hígado	551	437	3,76	3,73	2,98	2,95
Páncreas	529	462	3,61	3,75	3,16	3,13
Encéfalo, meninges y otros SNC.	377	242	2,58	2,64	1,65	1,71
Glándula tiroides	336	83	2,30	2,24	0,57	0,56
Vejiga	335	104	2,29	2,21	0,71	0,66
Riñón	327	176	2,23	2,38	1,20	1,22
Vesícula biliar y vías biliares extrahepáticas	254	177	1,73	1,82	1,21	1,18
Mieloma múltiple	218	153	1,49	1,60	1,05	1,08
Linfomas de Hodgkin	214	70	1,46	1,41	0,48	0,46
Huesos y cartílagos	166	104	1,13	1,11	0,71	0,67
Tejido conjuntivo y otros tejidos blandos	166	66	1,13	1,12	0,45	0,47
Vulva	145	28	0,99	0,96	0,19	0,17
Laringe	119	51	0,81	0,86	0,35	0,35
Melanoma cutáneo	113	37	0,77	0,75	0,25	0,24
Cavidad bucal	92	22	0,63	0,62	0,15	0,14
Peritoneo y retroperitoneo	91	58	0,62	0,69	0,40	0,40
Ojo y sus anexos	88	26	0,60	0,70	0,18	0,19
Faringe: otras y N.Es.	85	41	0,58	0,56	0,28	0,27
Esófago	83	68	0,57	0,60	0,46	0,44
Lengua	82	39	0,56	0,58	0,27	0,25
Pleura, mediastino y otros órganos torácicos	70	33	0,48	0,46	0,23	0,23
Parótida y otras glándulas salivales	54	17	0,37	0,37	0,12	0,12
Glándula suprarrenal y otras glándulas endoc.	53	27	0,36	0,37	0,18	0,20
Intestino delgado	52	26	0,36	0,37	0,18	0,18
Vagina	44	17	0,30	0,29	0,12	0,13
Fosas nasal. Etc	39	19	0,27	0,28	0,13	0,12
Labio	20	0	0,14	0,12	0,00	0,00
Nervios periféricos y sistema nervioso autónomo	18	10	0,12	0,12	0,07	0,06
Placenta	10	3	0,07	0,06	0,02	0,02
Otras neoplasias malignas de piel	5 153	137	35,20	33,71	0,94	0,82
Otras localizaciones y las N E y mal def.	658	505	4,49	4,41	3,45	3,42
TOTAL	27 281	11 327	186,34	186,67	77,37	77,17

Tasas Cr : Tasas crudas por 100 000 mujeres. Tasas Est.: Tasas estandarizadas según pob mundial de Segi.

NOTA: OTR. N. MALIG. DE PIEL: Se sacaron del orden de frecuencias, porque las estimaciones de incidencia tienen baja confiabilidad.

Fuente: MPPS. Programa de Oncología. Registro Central de Cáncer. Venezuela 2015

Cuadro 5. Cáncer. Incidencia estimada en las entidades geográficas. Según las localizaciones más frecuentes. Varones. Venezuela 2012

ENTIDADES FEDERALES	ESTÓ- MAGO	TASAS COLON Y TASAS PULMÓN RECTO ESTAND	TASAS PULMÓN ESTAND	TASAS PRÓS- TATA ESTAND	TASAS TODAS LAS LOC ESTAND	TASAS ESTAND				
Amazonas	5	9,38	0	0,00	6	12,59	5	11,00	29	55,81
Anzoátegui	60	9,26	60	9,34	97	15,53	257	44,64	824	130,94
Apure	13	7,58	18	10,16	22	12,88	70	44,01	213	121,80
Aragua	64	7,60	109	13,08	160	19,54	352	45,52	1 285	158,13
Barinas	56	18,02	29	9,38	48	16,10	113	39,77	407	132,47
Bolívar	68	10,22	76	11,54	130	20,13	317	53,55	959	147,97
Carabobo	122	11,33	133	12,41	185	17,69	338	34,61	1 453	139,39
Cojedes	24	18,76	18	14,04	12	9,79	52	45,12	161	128,79
Delta Amacuro	7	12,26	0	0,00	10	18,55	21	41,72	64	115,85
Distrito Capital	118	10,85	162	15,05	234	22,14	447	43,48	1 878	179,42
Falcón	28	6,69	39	9,47	73	18,11	194	50,39	595	145,45
Guárico	42	12,74	45	13,82	82	25,86	192	62,81	565	173,71
Lara	137	16,70	100	12,31	122	15,37	370	49,39	1 356	169,51
Mérida	106	27,59	47	12,40	50	13,55	233	65,06	700	185,53
Miranda	106	6,96	150	9,94	309	20,85	586	41,25	2.214	150,90
Monagas	44	12,92	35	10,39	56	17,02	170	55,95	510	152,86
Nueva Esparta	13	6,12	21	9,60	49	23,30	140	69,34	394	185,51
Portuguesa	37	10,18	35	9,76	36	10,19	145	43,87	461	128,94
Sucre	65	16,59	58	15,01	84	22,08	335	90,83	778	200,40
Táchira	129	23,04	59	10,68	84	15,39	274	52,17	933	169,34
Trujillo	54	16,19	23	6,98	38	11,86	170	53,57	562	170,66
Vargas	21	12,26	27	16,09	49	30,05	84	54,14	362	222,02
Yaracuy	33	12,55	25	9,75	38	15,10	86	35,68	366	142,24
Zulia	123	7,66	205	12,88	461	29,69	807	55,32	2.849	181,43
Venezuela	1 475	11,53	1 474	11,63	2 435	19,67	5 758	49,04	19 918	159,48

Tasas estandarizadas, calculadas según la Pob. Mundial de Segi

Nota: Se excluyen otras variedades de cáncer de piel, diferentes de melanoma, porque las estimaciones no son confiables

Fuente: Registro Central de Cáncer. Programa de Oncología. MPPS

varones y hembras, para el año 2012. En este caso se incluyen las estimaciones de incidencia de cáncer de piel diferente a melanomas, que en su gran mayoría corresponden a carcinomas basocelulares, para los cuales como ya se señaló las estimaciones son de poca confiabilidad, porque muchas de estas neoplasias son extirpadas en consultorios y carecen de informe histopatológico; lo cual hace que en la mayoría

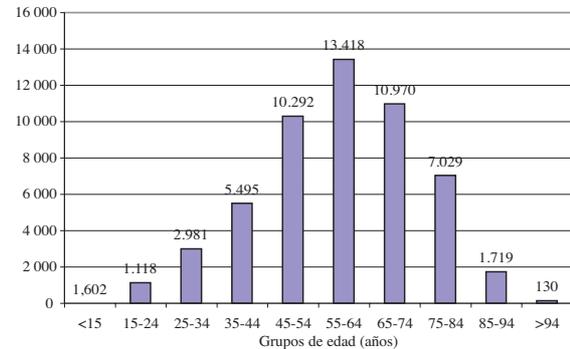
de los países del mundo, resulte difícil obtener estadísticas, que merezcan suficiente confianza. Por este motivo, fueron colocadas al final del cuadro. La mortalidad por las variedades de cáncer de piel diferentes a melanomas, en contraste a lo que ocurre con la incidencia son poco frecuentes, pero vale destacar que los datos de mortalidad tienen mayor validez y en su gran mayoría son carcinomas espinocelulares.

Además de las cifras absolutas estos cuadros incluyen columnas con las tasas crudas y estandarizadas, para la incidencia y la mortalidad. Las tasas crudas son un estimativo del riesgo de una manera puntual (riesgo de padecer o morir por una enfermedad en una población y en un tiempo específico), pero como las poblaciones cambian de estructura (proporción de jóvenes o de viejos) a medida que transcurre el tiempo o tienen estructuras variables en distintas regiones o países, las tasas crudas no resultan útiles para comparar; por lo cual para este fin, deben usarse las tasas estandarizadas que miden el riesgo con un sentido comparativo (riesgo de padecer o morir por una enfermedad si todas las poblaciones mantuvieran de manera indefinida la estructura de un estándar).

Una de las variables importantes en el perfil epidemiológico de cualquier enfermedad es el patrón de distribución por edad, en la Figura 5 y 6 se presenta esta distribución para los casos, en valores absolutos en la Figura 5 y por tasas específicas por grupos de edad en la Figura 6. Esta información es una referencia general al incluir en conjunto todas las variedades de cáncer, el estudio particularizado de cada una de las variedades más frecuentes, sería evidentemente más útil, pero propio de un estudio que sobrepasa los límites de un resumen. Presenta sin embargo, una aproximación al comportamiento por edad, de las variedades de cáncer más frecuentes, que obviamente son las que influencia predominantemente la tendencia observada.

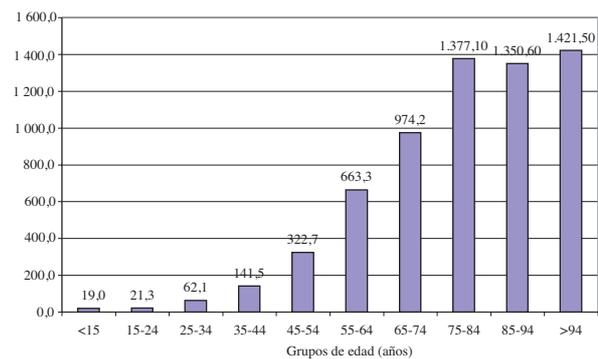
Como puede apreciarse el cáncer representa en su mayor dimensión una enfermedad ligada al crecimiento de edad, siendo como ha sido señalado la edad media o avanzada el mayor riesgo para padecerlo, aunque ciertamente es un riesgo no vulnerable, si es un buen marcador para programas de control.

La distribución observada en cifras absolutas en la Figura 5 presenta una distribución con



Fuente: Registro Central de Cáncer. Programa de Oncología MPPS

Figura 5. Cáncer. Casos por grupos de edad. Ambos géneros. Venezuela 2012.



Fuente: Registro Central de Cáncer. Programa de Oncología MPPS

Figura 6. Cáncer. Tasas específicas por grupos de edad, de casos en ambos géneros. Venezuela 2012.

amplio predominio entre los 45 y los 74 años, período en el cual se centran el 63 % de la distribución de casos.

El Cuadro 6, muestra la distribución del riesgo por edad, medido por las tasas específicas y como puede observarse mantiene un crecimiento continuo y acentuado a medida que se incrementa

Cuadro 6. Cáncer. Mortalidad por entidades geográficas según las localizaciones más frecuentes. Varones. Venezuela 2012

ENTIDADES FEDERALES	ESTÓ- MAGO	TASAS COLON Y ESTAND	TASAS RECTO ESTAND	TASAS PULMÓN ESTAND	TASAS PRÓSTATA ESTAND	TASAS ESTAND	TODAS LAS ESTAND	TODAS LAS ESTAND	TODAS LAS ESTAND	
							LOC			
Amazonas	4	8,55	0	0,00	5	11,02	2	4,39	17	37,40
Anzoátegui	45	7,09	31	4,73	81	13,72	108	18,57	475	77,07
Apure	10	6,28	9	4,98	18	10,44	29	16,66	123	69,70
Aragua	48	6,00	56	6,73	134	16,72	148	18,99	741	91,85
Barinas	42	13,51	15	5,22	40	13,36	48	15,96	235	76,13
Bolívar	51	7,71	39	6,12	109	17,39	133	22,89	553	86,60
Carabobo	92	8,74	68	6,50	155	15,22	142	14,59	838	81,66
Cojedes	18	14,35	9	7,35	10	8,52	22	18,40	93	75,46
Delta Amacuro	5	9,02	0	0,00	8	15,61	9	17,84	37	67,12
Distrito Capital	89	8,48	83	7,90	196	18,36	188	17,48	1.083	102,48
Falcón	21	4,95	20	4,91	61	15,39	81	19,45	343	82,87
Guárico	32	9,60	23	6,84	69	21,99	81	24,73	326	99,47
Lara	103	13,07	51	6,44	102	12,80	155	19,98	782	98,06
Mérida	80	21,40	24	6,05	42	11,46	98	24,76	404	104,46
Miranda	80	5,40	77	5,29	259	17,68	246	16,98	1.277	87,17
Monagas	33	10,34	18	5,43	47	14,89	71	22,85	294	89,05
Nueva Esparta	10	4,75	11	5,35	41	19,10	59	28,10	227	107,64
Portuguesa	28	7,89	18	4,97	30	8,43	61	17,45	266	73,68
Sucre	49	12,36	30	7,75	70	18,78	141	34,65	449	112,87
Táchira	97	18,01	30	5,47	70	12,79	115	20,78	538	97,10
Trujillo	41	12,01	12	3,33	32	9,55	71	19,64	324	92,14
Vargas	16	10,17	14	9,35	41	26,33	36	22,00	209	130,04
Yaracuy	25	9,33	13	4,80	32	12,99	36	14,00	211	80,40
Zulia	93	5,80	105	6,91	386	25,42	339	22,83	1.643	105,82
Venezuela	1 112	8,96	756	6,10	2 038	16,69	2 419	19,90	11 488	92,51

Tasas estandarizadas, calculadas según la Pob. Mundial de Segi.

Fuente: Registro Central de Cáncer. Programa de Oncología. MPPS

la edad, hasta alrededor de los 80 años cuando la tasa se estabiliza.

El perfil de tendencia cronológica para las variedades frecuentes por género es otra de las variables muy útiles en el estudio epidemiológico, la Figura 7 y 8 muestran desde 1961 y proyectada hasta 2015. En varones es destacable la caída en la tasa en cáncer de estómago y el crecimiento en cáncer de próstata; en mujeres la caída en cáncer de cuello uterino y el crecimiento en cáncer

de mama. El cáncer de pulmón ha mostrado un discreto descenso en varones, pero apenas ha mostrado una tendencia a estabilizarse en mujeres.

La siguiente variable de interés epidemiológico es la caracterización según la distribución geográfica de las localizaciones más frecuentes. En la Figura 9 se presentan la distribución de los casos y defunciones por entidades geográficas del país, en ambos géneros; evidentemente

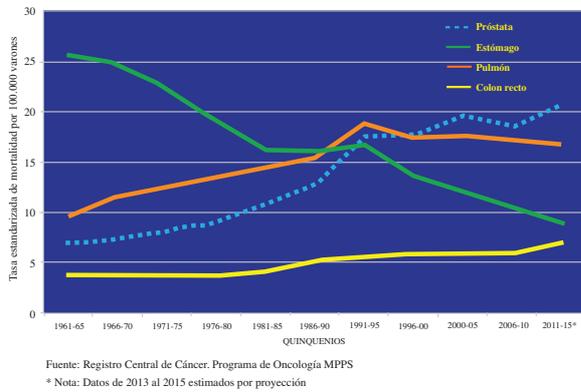


Figura 7. Cáncer en varones. Tendencia cronológica de las tasas estandarizadas de mortalidad. Venezuela 1961-2015.

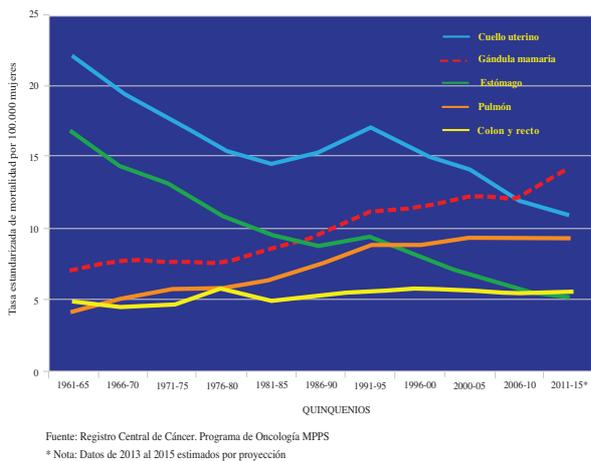


Figura 8. Cáncer en mujeres. Tendencia cronológica de las tasas estandarizadas de mortalidad. Venezuela 1961-2015.

los Estados más poblados presentan las cifras más elevadas. En siete Entidades Federales: Zulia, Miranda, Distrito Capital, Carabobo, Aragua, Lara y Bolívar, se acumula el 61 %

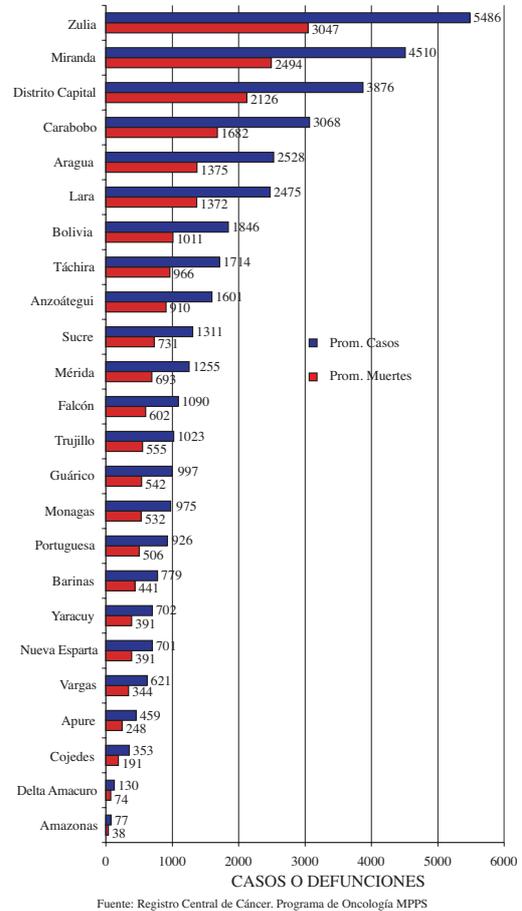


Figura 9. Cáncer: promedio anual de casos y defunciones en ambos géneros, por entidades Federales de Venezuela. 2008-2012.

de los casos; mientras en las siete Entidades Federales de menor población: Yaracuy, Nueva Esparta, Vargas, Apure, Cojedes, Delta Amacuro y Amazonas, ocurren solo el 8 %.

En la Figura 10, se presenta la distribución de los casos y defunciones en las entidades geográficas del país, de acuerdo a las tasas estandarizadas, que si permiten establecer el riesgo comparativo; así observamos que: Vargas,

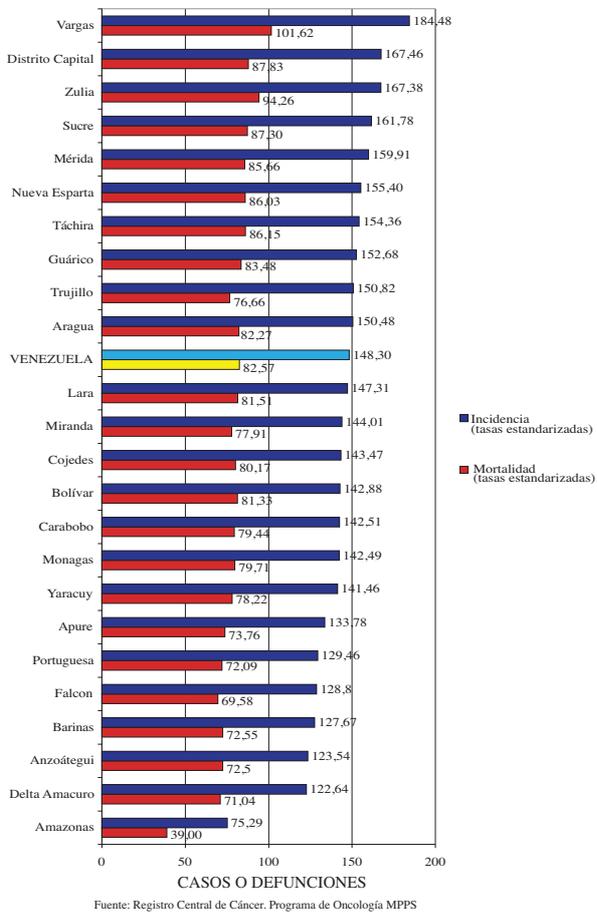


Figura 10. Cáncer: comparación del promedio anual de tasas estandarizadas de incidencia y mortalidad en ambos géneros. Entidades Federales de Venezuela. 2008-2012.

Distrito Capital, Zulia, Sucre y Mérida son las cinco entidades con el mayor riesgo de ocurrencia del cáncer; mientras: Amazonas, Delta Amacuro, Anzoátegui, Barinas y Falcón son las de menor riesgo.

Como complemento de la distribución geográfica se presenta en los Cuadros 5 y 6, la distribución por Entidades Federales de las localizaciones más frecuentes en varones por incidencia y mortalidad respectivamente y en los Cuadros 7 y 8, se muestran los datos correspondientes a mujeres.

Enfrentar los riesgos y consecuencias del cáncer es un reto no solo para la salud pública, sino igualmente para las personas que podemos ser afectadas. Las posibilidades de éxito son buenas, si tomamos en cuenta que el arma más efectiva es el conocimiento apropiado del problema y un comportamiento y conductas de vida saludable, congruente con hábitos preventivos.

Cuadro 7. Cáncer. incidencia en las entidades geográficas. Localizaciones más frecuentes. Mujeres. Venezuela 2012

ENTIDADES FEDERALES	COLON Y TASAS RECTO ESTAND		PULMÓN TASAS ESTAND	CUELLO TASAS ESTAND	UTERINO TASAS ESTAND	GLÁNDULA TASAS ESTAND	MAMARIA TASAS ESTAND	TODAS LAS LOC.	TASAS ESTAND	
Amazonas	2	3,89	4	7,95	30	49,30	4	7,62	55	97,52
Anzoátegui	54	7,64	81	11,98	202	26,40	169	23,29	863	118,70
Apure	8	4,76	24	14,80	86	43,75	34	18,80	242	131,20
Aragua	97	10,24	92	10,07	260	26,81	392	41,25	1.442	153,89
Barinas	46	14,59	35	11,83	82	23,90	81	25,18	444	135,31
Bolívar	52	7,44	108	16,05	225	28,46	225	30,49	1.057	143,99
Carabobo	162	13,42	124	10,62	248	19,35	511	41,27	1.848	151,60
Cojedes	10	8,00	16	13,16	41	28,75	35	26,03	178	132,79
Delta Amacuro	4	7,95	6	11,71	40	64,02	22	39,72	86	149,63
Distrito Capital	180	13,31	183	13,95	305	23,92	575	44,27	2.317	182,49
Falcón	37	8,00	34	7,77	110	23,45	167	36,51	580	125,76
Guárico	44	12,49	66	19,64	143	38,53	116	32,58	578	160,60
Lara	104	11,20	77	8,69	223	22,95	327	34,97	1.412	150,95
Mérida	50	11,50	42	10,17	105	23,40	123	28,42	645	147,49
Miranda	218	11,69	216	11,91	393	21,31	681	36,94	2.680	148,79
Monagas	39	10,87	43	12,71	168	42,48	103	27,79	576	153,78
Nueva Esparta	44	15,19	37	13,30	42	14,12	69	23,90	387	134,82
Portuguesa	27	7,40	31	8,77	155	37,99	103	26,85	510	132,10
Sucre	52	12,02	55	13,46	156	35,70	152	35,72	713	164,43
Táchira	68	12,12	40	7,36	165	28,74	157	28,01	908	161,24
Trujillo	41	11,17	32	9,19	102	27,73	106	29,51	565	154,81
Vargas	27	14,68	37	20,61	57	30,60	56	30,54	311	171,06
Yaracuy	25	9,11	33	12,58	90	30,33	93	32,80	416	145,86
Zulia	270	14,96	281	16,17	648	34,52	762	41,91	3 315	181,32
Venezuela	1 661	11,55	1 697	12,29	4 076	27,35	5 063	35,03	22 128	152,98

Tasas Estandarizadas, calculadas según la Pob. Mundial de Segi

Nota: Se excluyen Otras variedades de cáncer de piel, diferentes de melanoma, porque las estimaciones no son confiables

Fuente: Registro Central de Cáncer. Programa de Oncología. MPPS

Cuadro 8. Cáncer. Mortalidad por entidades geográficas según las localizaciones más frecuentes. Mujeres. Venezuela 2012

ENTIDADES FEDERALES	COLON Y RECTO	TASAS ESTAND	PULMÓN	TASAS ESTAND	CUELLO UTERINO	TASAS ESTAND	GLÁNDULA MAMARIA	TASAS ESTAND	TODAS LAS LOC.	TASAS ESTAND
Amazonas	1	2,43	3	6,32	12	21,86	2	4,06	28	53,57
Anzoátegui	26	3,28	65	9,71	81	10,93	69	9,71	442	62,05
Apure	4	2,32	19	11,44	35	18,64	14	8,38	124	67,92
Aragua	47	4,65	74	7,95	104	10,90	160	16,71	738	76,95
Barinas	22	7,09	28	9,08	33	10,23	33	10,29	227	69,79
Bolívar	25	3,74	87	13,21	90	12,19	92	12,63	541	77,28
Carabobo	78	6,04	100	8,10	99	7,98	209	17,43	946	76,90
Cojedes	5	4,30	13	10,75	16	11,51	14	11,68	91	71,44
Delta Amacuro	2	3,76	5	9,13	16	29,44	9	16,49	44	78,86
Distrito Capital	87	5,91	147	10,34	122	9,17	235	17,04	1.186	84,53
Falcón	18	3,42	27	5,38	44	8,91	68	14,29	297	60,85
Guárico	21	5,71	53	14,72	57	15,51	47	13,03	296	81,49
Lara	50	5,08	62	6,65	89	9,43	134	14,31	723	75,73
Mérida	24	5,33	34	7,17	42	9,62	50	11,30	330	72,76
Miranda	105	5,22	174	8,96	157	8,33	278	14,44	1.372	71,13
Monagas	19	5,19	35	9,71	67	17,63	42	11,92	295	81,18
Nueva Esparta	21	7,34	30	10,99	17	6,03	28	9,61	198	67,85
Portuguesa	13	3,63	25	6,50	62	16,12	42	11,70	261	69,02
Sucre	25	5,33	44	10,04	62	13,74	62	14,50	365	79,99
Táchira	33	5,94	32	5,77	66	11,62	64	11,22	465	79,94
Trujillo	20	5,25	26	6,57	41	11,30	43	11,61	289	73,41
Vargas	13	6,35	30	16,38	23	12,61	23	12,01	159	85,05
Yaracuy	12	4,17	27	10,28	36	12,53	37	13,66	213	74,48
Zulia	130	7,00	226	12,39	259	13,96	312	16,91	1.697	92,08
Venezuela	801	5,33	1.366	9,43	1.630	11,08	2.067	14,24	11.327	76,95

Tasas estandarizadas, calculadas según la Pobl. Mundial de Segi

Fuente: Registro Central de Cáncer. Programa de Oncología. MPPS

PRINCIPALES EVENTOS NACIONALES E INTERNACIONALES

1. 47th Congress of the International Society of Pediatrics Oncology (SIOP) Del 08 de octubre al 11 de octubre de 2015. Cape Town (Sudáfrica): Mayor información: <http://congresos-medicos.com/congreso/47th-congress-of-the-international-society-of-paediatric-oncology-7018#sthash.qT9wTCo5.dpuf>
2. VI Conferencia Inter Americana de Oncología “Estado Actual y Futuro de las Terapias Antineoplásicas Dirigidas”. Del 08 de octubre al 09 de octubre de 2015. Buenos Aires, Argentina. Mayor información: www.oncologyconferences.com.ar.
3. 19th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology. Del 24 de octubre al 27 de octubre de 2015. Niza, Francia. Mayor información: <http://congresos-medicos.com/congreso/19th-international-meeting-of-the-european-society-of-gynaecological-oncology-4979>.
4. XV Congreso SEOM. Del 28 de octubre al 30 de octubre de 2015. Madrid, España. Mayor información: <http://congresos-medicos.com/congreso/xv-congreso-seom-madrid-2015-8716#sthash.8y3Kmrpq.dpuf>
5. V Congreso de la Asociación Latinoamericana de Terapia Radiante Oncológica (ALATRO) Del 01 de noviembre al 04 de noviembre 2015. Rosario, Argentina. Mayor información: <http://www.alatro.org>.
6. 13rd Gastrointestinal Cancers Symposium. Del 28 de enero al 30 de enero 2016. San Francisco, California. Mayor información: www.gicasym.org.
7. 19^o SIS Congreso Mundial en Salud Mamaria. Del 05 de mayo al 08 de mayo 2016. Varsovia, Polonia. Mayor información: <http://www.siscongress.org/>
8. ASCO 2016. Del 03 de junio al 07 de junio 2016. McCormick Place, Chicago. Mayor información: www.asco.org.

ÍNDICE DE AUTORES

ROGELIO PEREZ D'GREGORIO

ATEPROCA

A			
Aguirre L. Ver Ramírez de Medina AV.	218	Calderaro-Di R FJ. Ver Cabrera J.	207
Alemán L. Ver Barrios HA.	180	Campos L. Ver Gómez Rodríguez A.	37
Alemán L. Ver Payares-M E.	72	Capote Negrín LG. Resumen del cáncer en Venezuela. 2012.	256
Alvarado A, Arantes-Rodrigues R, Vasconcelos-Nóbrega C, Gil Da Costa R, Pinto-Leite MR, Faustino-Rocha AI, Oliveira PA. Carcinogénesis química de vejiga urinaria en roedores de laboratorio como modelo experimental.	57	Carrillo R. Ver Cabrera J.	207
Álvarez G. Ver Cordero Guzmán A.	252	Castillo R. Ver Muñoz VS.	165
Amaya-N F. Ver Medina G Y.	78	Castillo R. Ver Sarmiento P.	226
Anzola F. Ver Escalona S.	109	Castillo-R PJ. Ver Figueroa-R MC.	11
Anzola-G F, Lobo JC, Márquez-S M, Jurado J. Neoplasias malignas de vulva. Incidencia registrada en el Servicio Oncológico Hospitalario de los Seguros Sociales.	232	Cobos MI. Ver Sarmiento P.	134
Arantes-Rodrigues R. Ver Alvarado A.	57	Cobos MI. Ver Sarmiento P.	226
Arbona E. Ver Ramírez de Medina AV.	218	Cordero Guzmán A, Goyo MV, Ramírez R, De Pace C, Ortiz J, Álvarez G. Manejo de neoplasia quística mucinosa del páncreas a propósito de un caso revisión de la literatura.	252
Aurenty L. Ver López D.	156	Cordero Guzmán A, Goyo V, Di Giampietro L, Ramírez R, De Pace C. Elaboración de fantoma para entrenamiento en biopsia de mama guiada por ultrasonido.	144
Ávila M. Ver De Guglielmo Z.	66	Correnti M. Ver De Guglielmo Z.	66
Ávila M. Ver Veitía D.	149	Correnti M. Ver Fernandes A.	22
Ayaach A, Delgado Morales R, Bolívar Abreu E, Godoy A, Pérez G, Galvis L. Primera experiencia latinoamericana en reconstrucción con colgajo perforado en isla en cáncer de mama.	3	Correnti M. Ver Veitía D.	149
		Cosson A. Ver Paredes-H R.	30
		Costa Ospino JC. Ver García Ramírez CA.	183
		D	
		Da Cunha M. Ver De Guglielmo Z.	66
		Da Cunha M. Ver Veitía D.	149
		Davalillo Velásquez JI. Ver Dos Santos De Sousa T.	244
		De Guglielmo Z, Veitía D, Ávila M, Fernandes A, Liuzzi JF, Correnti M, Siso S, Da Cunha M. Virus herpes simple en muestras de cáncer de cabeza y cuello positivas para VPH.	66
		De Guglielmo Z. Ver Veitía D.	149
		De Pace C. Ver Cordero Guzmán A.	144
		De Pace C. Ver Cordero Guzmán A.	252
		De Pace C. Ver Foo M.	41
		Delgado B. Ver Rodríguez J.	171
		Delgado Domínguez BE. Ver Dos Santos De Sousa T.	244
		Delgado Morales R. Ver Ayaach A.	3
		DePace C. Ver Calderaro Di-R F.	86
		Di Giampietro L. Ver Cordero Guzmán A.	144
		Di Giampietro L. Ver Foo M.	41
		Díaz E. Ver Barrios HA.	180
		Dos Santos De Sousa T, Delgado Domínguez BE, Malaspina Riazanova ME, Davalillo Velásquez JI, Siritt Chang JV, Moreno E. Carcinoma de células renales con metástasis metacrónica a íleon y vesícula biliar reporte de caso.	244
		Dos Santos T. Ver Rodríguez J.	171
B			
Baquero Serrano MA. Ver García Ramírez CA.	183		
Barrios HA, Payares E, Bermúdez MD, Díaz E, Muñoz M, Alemán L. Manejo de paraganglioma retroperitoneal extra adrenal no funcionante descripción de un caso clínico.	180		
Barrios R. Ver Payares-M E.	72		
Bascetta J. Ver Payares-M E.	72		
Bermúdez MD. Ver Barrios HA.	180		
Blanch R. Ver Fernandes A.	22		
Blanco MG. Ver Gonzáles H.	178		
Bolívar Abreu E. Ver Ayaach A.	3		
Briceño-L JB. Ver Figueroa-R MC.	11		
Bustamante J. Ver Oblitas G.	197		
C			
Cabrera J, Calderaro-Di R FJ, Escalona-B S, Carrillo R, Sáez-R H. Correlación de biomarcadores (HE4 y CA 125), clínica, imagenología e histología en cáncer de ovario.	207		
Calderaro Di-R F, Escalona-B S, Lobo J, Jurado J, Foo M, Márquez-S M, DePace C. Modifica el pronóstico la reestadificación FIGO 2012, en carcinoma ovárico. Evaluación período 2004-2014.	86		

E	
Escalona S, Anzola F, Naranjo M, Foo M, Medina F. Adenocarcinoma mixto endocervical metastásico a ovario. Reto diagnóstico y terapéutico. 109	41
Escalona S. Ver Foo M.	41
Escalona-B S. Ver Cabrera J.	207
Escalona-B S. Ver Calderaro Di-R F.	86
Espinoza MJ. Ver Gómez Rodríguez A.	37
F	
Faustino-Rocha AI. Ver Alvarado A.	57
Fernandes A, Pesci-Feltri A, García Fleury I, Guida V, Salazar JM, Rodríguez C, Kasr E, Blanch R, Correnti M. Evaluación de la infección por virus de papiloma humano en pacientes con cáncer de mama.	22
Fernandes A. Ver De Guglielmo Z.	66
Fernández A, Perfetti W, Tellez R, Scarton J, Verdecchia D, Sarmiento P, Gubaira E, Mora EV. Condrosarcoma mesenquimático extra-esquelético de región cervical.	47
Fernández A. Ver Muñoz VS.	165
Fernández A. Ver Sarmiento P.	134
Fernández A. Ver Sarmiento P.	226
Figuerola-R MC, Briceño-L JB, Puerta-R DL, Hurtado-MWD, Sánchez-Ch NO, Rodríguez-G AI, Castillo-R PJ. Radioterapia y quimioterapia preoperatoria en cáncer de recto.	11
Foo M, Di Giampietro L, Escalona S, López C, De Pace C, Medina F. Melanoma de clítoris localización poco frecuente. Caso clínico revisión de la literatura.	41
Foo M. Ver Calderaro Di-R F.	86
Foo M. Ver Escalona S.	109
Fuentes MB. Ver Oblitas G.	197
G	
Galvis L. Ver Ayaach A.	3
García C. Ver Oblitas G.	197
García Fleury I. Ver Fernandes A.	22
García G. Ver Gonzáles H.	178
García JF. Ver López D.	156
García ML. Ver Mata JF.	53
García Ramírez CA, Uribe Pérez CJ, Sandoval Ojeda JM, Baquero Serrano MA, Costa Ospino JC. Tumores primarios desconocidos del registro poblacional de cáncer del área metropolitana de Bucaramanga.	183
Gavidia C. Ver Muñoz VS.	165
Gil Da Costa R. Ver Alvarado A.	57
Godoy A. Ver Ayaach A.	3
Gómez Rodríguez A, Lastra J, Espinoza MJ, Rodríguez J, Velásquez Y, Muñoz J, Peña J, Campos L. Importancia de la pesquisa del cáncer de mama en mujeres mayores de 65 años.	37
Gómez Rodríguez A. Editorial.	195
Gómez-R A. Discurso Toma de Posesión.	1
Goncalves M. Ver López D.	156
Gonzáles H, García G, Libertad Y, Blanco MG, Sánchez S. Adenoma paratiroideo intratiroideo a propósito de un caso.	178
González-C C. Ver Paredes-H R.	30
Goyo MV. Ver Cordero Guzmán A.	252
Goyo V. Ver Cordero Guzmán A.	144
Gubaira E. Ver Fernández A.	47
Gubaira J. Ver Sarmiento P.	134
Guerra J. Ver López D.	156
Guida V. Ver Fernandes A.	22
Gutiérrez EM. Ver López Vera S.	96
Gutiérrez EM. Ver Ramírez de Medina AV.	218
H	
Hernández D. Sarcoma de Kaposi clásico extenso características clínicas y tratamiento con la doxorubicina liposomal.	239
Hernández-M G. Ver Paredes-H R.	30
Hernández-R J. Ver Paredes-H R.	30
Hurtado-M WD. Ver Figuerola-R MC.	11
J	
Jara G. Sánchez R.	104
Jurado J. Ver Anzola-G F.	232
Jurado J. Ver Calderaro Di-R F.	86
K	
Kasr E. Ver Fernandes A.	22
Khalek Y, Palacios L, Koury K, Rodríguez J, Vuolo Y, López D. Cirugía preservadora de extremidades en sarcomas de alto grado de la cintura escapular.	115
Koury K. Ver Khalek Y.	115
Krivoy-A J. Ver Medina-G Y.	78
Krivoy-A M. Ver Medina-G Y.	78
L	
Lastra J. Ver Gómez Rodríguez A.	37
León Colmenares O. Ver López Vera S.	96
León R. Ver Mata JF.	53
Libertad Y. Ver Gonzáles H.	178
Liuzzi J. Ver Veitía D.	149
Liuzzi JF. Ver De Guglielmo Z.	66
Llaque G. Ver Rodríguez J.	171
Lobo J. Ver Calderaro Di-R F.	86
Lobo JC. Ver Anzola-G F.	232
López C. Ver Foo M.	41
López D, Aurenty L, Rosales R, Quines M, Guerra J, Goncalves M, Pérez G, Morillo L, Siciliano L, García JF, Pereira A, Rivero M. Infecciones asociadas a cuidados de la salud en pacientes pediátricos con cáncer.	156
López D. Ver Khalek Y.	115
López D. Ver Payares-M E.	72
López Vera S, Urdaneta Lafee N, León Colmenares O, Ott Itriago S, Ruan Santander L, Gutiérrez EM, Vera Gimón A, López Zamora B, Vera	

Gimón R. Carcinoma de ano tratamiento combinado radioterapia y quimioterapia 13 años de experiencia.	96	Servicio Hospitalario Oncológico del Seguro Social.	72
López Zamora B. Ver López Vera S.	96	Peña J. Ver Gómez Rodríguez A.	37
M			
Malaspina Riazanova ME. Ver Dos Santos De Sousa T.	244	Pereira A. Ver López D.	156
Márquez-S M. Ver Anzola-G F.	232	Pérez D'Gregorio R. Índice Volumen 27	270
Márquez-S M. Ver Calderaro Di-R F.	86	Pérez G. Ver Ayaach A.	3
Mata JF, León R, Noda R, García ML, Velázquez G. Variante de laringectomía parcial en un condrosarcoma de bajo grado.	53	Pérez G. Ver López D.	156
Medina F. Ver Escalona S.	109	Pérez H. Ver Payares-M E.	72
Medina F. Ver Foo M.	41	Perfetti W. Ver Fernández A.	47
Medina-G Y, Amaya-N F, Krivoy-A J, Krivoy-A M, Wydh-G E. Manejo de lesiones intracraneales con radiocirugía estereotáxica con LINAC en el Centro Médico de Caracas.	78	Perfetti W. Ver Sarmiento P.	134
Mora EV. Ver Fernández A.	47	Perfetti W. Ver Sarmiento P.	226
Moreno E. Ver Dos Santos De Sousa T.	244	Pesci-Feltri A. Ver Fernandes A.	22
Moreno E. Ver Rodríguez J.	171	Pinto-Leite MR. Ver Alvarado A.	57
Morillo L. Ver López D.	156	Puerta-R DL. Ver Figueroa-R MC.	11
Muñoz J. Ver Gómez Rodríguez A.	37	Q	
Muñoz M. Ver Barrios HA.	180	Quines M. Ver López D.	156
Muñoz V. Ver Sarmiento P.	226	R	
Muñoz VS, Castillo R, Ramos C, Sarmiento P, Fernández A, Verdecchia D, Gavidia C. Fibrosarcoma en cuero cabelludo como localización infrecuente a propósito de un caso.	165	Raga L. Sánchez R.	104
N			
Naranjo M. Ver Escalona S.	109	Ramírez de Medina AV, Urdaneta Lafee N, Aguirre L, Ott Itriago S, Arbona E, Gutiérrez EM, Sucre Márquez C. Carcinoma gástrico tratamiento adyuvante con radioterapia y quimioterapia experiencia en 84 pacientes tratados.	218
Nass de Ledo I. Inicio del Volumen 27.	65	Ramírez R. Ver Cordero Guzmán A.	144
Nass de Ledo I. Las palabras clave.	133	Ramírez R. Ver Cordero Guzmán A.	252
Noda R. Ver Mata JF.	53	Ramos C. Ver Muñoz VS.	165
O			
Oblitas G, Bustamante J, Fuentes MB, García C. Tratamiento de pacientes con adenocarcinoma de pulmón portadores de mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico. Experiencia Venezuela.	197	Rivero M. Ver López D.	156
Oliveira PA. Ver Alvarado A.	57	Rodríguez C. Ver Fernandes A.	22
Ortiz J. Ver Cordero Guzmán A.	252	Rodríguez I. Ver Paredes-H R.	30
Ott Itriago S. Ver López Vera S.	96	Rodríguez J, Delgado B, Dos Santos T, Llaque G, Moreno E. Tumores neuroendocrinos del apéndice cecal.	171
Ott Itriago S. Ver Ramírez de Medina AV.	218	Rodríguez J. Ver Gómez Rodríguez A.	37
P			
Palacios L. Ver Khalek Y.	115	Rodríguez J. Ver Khalek Y.	115
Paredes-H R, Hernández-M G, Cosson A, González-C C, Hernández-R J, Rodríguez I. Radioterapia intra-operatoria (Intrabeam) técnica de aplicación. Experiencia en la Unidad de Mastología Clínica Leopoldo Aguerrevere.	30	Rodríguez O. Sánchez R.	104
Payares E. Ver Barrios HA.	180	Rodríguez-G AI. Ver Figueroa-R MC.	11
Payares-ME, Bascetta J, Alemán L, López D, Pérez H, Barrios R. Experiencia en linfadenectomía inguinal video endoscópica en cáncer de pene.		Rosales R. Ver López D.	156
		Ruan Santander L. Ver López Vera S.	96
		S	
		Sáez-R H. Ver Cabrera J.	207
		Salazar JM. Ver Fernandes A.	22
		Sánchez A. Sánchez R.	104
		Sánchez R, Jara G, Sánchez A, Rodríguez O, Raga L. Schwannoma de la porción cervical del nervio frénico. Presentación de caso clínico.	104
		Sánchez S. Ver Gonzáles H.	178
		Sánchez-Ch NO. Ver Figueroa-R MC.	11
		Sandoval Ojeda JM. Ver García Ramírez CA.	183
		Sarmiento P, Perfetti W, Gubaira J, Verdecchia D, Fernández A, Scarton J, Téllez R, Cobos MI. Alternativa en el tratamiento de complicaciones quirúrgicas por neurotomía del nervio facial en la parotidectomía.	134
		Sarmiento P, Verdecchia D, Perfetti W, Fernández A, Scarton J, Téllez R, Muñoz V, Castillo R, Cobos	

MI. Experiencia de 14 años en laringectomía horizontal supracricoides.	226	Urdaneta Lafee N. Ver Ramírez de Medina AV.	218
Sarmiento P. Ver Fernández A.	47	Uribe Pérez CJ. Ver García Ramírez CA.	183
Sarmiento P. Ver Muñoz VS.	165	V	
Scarton J. Ver Fernández A.	47	Vasconcelos-Nóbrega C. Ver Alvarado A.	57
Scarton J. Ver Sarmiento P.	134	Veitía D, Liuzzi J, Correnti M, Ávila M, De Guglielmo Z, Siso S, Da Cunha M. Detección de virus Epstein Barr en pacientes con cáncer de cabeza y cuello.	149
Scarton J. Ver Sarmiento P.	226	Veitía D. Ver De Guglielmo Z.	66
Siciliano L. Ver López D.	156	Velásquez Y. Ver Gómez Rodríguez A.	37
Siritt Chang JV. Ver Dos Santos De Sousa T.	244	Velásquez G. Ver Mata JF.	53
Siso S. Ver De Guglielmo Z.	66	Vera Gimón A. Ver López Vera S.	96
Siso S. Ver Veitía D.	149	Vera Gimón R. Ver López Vera S.	96
Sucre Márquez C. Ver Ramírez de Medina AV.	218	Verdecchia D. Ver Fernández A.	47
T		Verdecchia D. Ver Muñoz VS.	165
Tellez R. Ver Fernández A.	47	Verdecchia D. Ver Sarmiento P.	134
Téllez R. Ver Sarmiento P.	134	Verdecchia D. Ver Sarmiento P.	226
Téllez R. Ver Sarmiento P.	226	Vuolo Y. Ver Khalek Y.	115
Tume Farfán LF. Modificaciones epigenéticas y microARNs en el diagnóstico y terapia del cáncer de pulmón.	119	W	
U		Wydh-G E. Ver Medina-G Y.	78
Urdaneta Lafee N. Ver López Vera S.	96		

ÍNDICE DE MATERIA

A		C	
Acelerador lineal. Medina-G Y.	78	CA 125. Cabrera J.	207
Adenocarcinoma		Cabeza y cuello cáncer de. Veitía D.	149
Figueroa-R MC.	11	Cáncer	
García Ramírez CA.	183	de ano, sobrevida. López Vera S.	96
de cuello. Escalona S.	109	de ano, tratamiento. López Vera S.	96
de pulmón. Oblitas G.	197	de cabeza y cuello	
mixto endocervical metastásico a ovario. Reto diagnóstico y terapéutico. Escalona S.	109	De Guglielmo Z.	66
Adenoma paratiroideo intratiroideo a propósito de un caso. Gonzáles H.	178	Veitía D.	149
Afatinib. Oblitas G.	197	Cáncer de laringe	
Alternativa en el tratamiento de complicaciones quirúrgicas por neurtomía del nervio facial en la parotidectomía. Sarmiento P.	134	Mata JF.	53
Ancianas cáncer de mama. Gómez Rodríguez A.	37	Sarmiento P.	226
Ano cáncer de. López Vera S.	96	de mama	
Apéndice cecal. Rodríguez J.	171	Ayaach A.	3
Apendicitis. Rodríguez J.	171	Fernandes A.	22
B		Gómez Rodríguez A.	37
BBN. Alvarado A.	57	Paredes-H R.	30
Biomarcadores HE4 y CA 125. Cabrera J.	207	de ovario	
Biopsia		Cabrera J.	207
de ganglio centinela. Paredes-H R.	30	Calderaro Di-R F.	86
de mama. Cordero Guzmán A.	144	de pene. Payares-M E.	72
Breslow. Foo M.	41	de pulmón	
Bucaramanga. García Ramírez CA.	183	Oblitas G.	197
		Tume Farfán LF.	119
		de recto. Figueroa-R MC.	11
		en mujeres. Capote Negrín LG.	256
		en pacientes pediátricos. López D.	156
		en varones. Capote Negrín LG.	256

Cáncer. Incidencia estimada y mortalidad. Capote Negrín LG.	256	cáncer de cabeza y cuello. Veitía D.	149
Carcinogénesis química de vejiga urinaria en roedores de laboratorio como modelo experimental. Alvarado A.	57	Detección de VPH. Fernandes A.	22
Carcinogénesis. Fernandes A.	22	Discurso Toma de Posesión. Gómez-R A.	1
Carcinoides tumores. Rodríguez J.	171	Dissección de ganglios. Payares-M E.	72
Carcinoma		Doxorrubicina liposomal. Hernández D.	239
García Ramírez CA.	183	E	
de ano tratamiento combinado radioterapia y quimioterapia 13 años de experiencia. López Vera S.	96	Editorial. Gómez Rodríguez A.	195
de células escamosas. Veitía D.	149	EGFR. Oblitas G.	197
de células no pequeñas. Oblitas G.	197	Elaboración de fantoma para entrenamiento en biopsia de mama guiada por ultrasonido. Cordero Guzmán A.	144
de células renales con metástasis metacrónica a íleon y vesícula biliar reporte de caso. Dos Santos De Sousa T.	244	Epigenética. Tume Farfán LF.	119
de vulva. Anzola-G F.	232	Epstein Barr virus. Veitía D.	149
epidermoide		Erlotinib. Oblitas G.	197
Muñoz VS.	165	Estadios cáncer de mama. Gómez Rodríguez A.	37
Payares-M E.	72	Estereotaxia. Medina-G Y.	78
gástrico tratamiento adyuvante con radioterapia y quimioterapia experiencia en 84 pacientes tratados. Ramírez de Medina AV.	218	Estómago carcinoma. Ramírez de Medina AV.	218
Carcinomatosis peritoneal. Calderaro Di-R F.	86	Evaluación de la infección por virus de papiloma humano en pacientes con cáncer de mama. Fernandes A.	22
Catéteres vasculares. López D.	156	Experiencia de 14 años en laringectomía horizontal supracrícoidea. Sarmiento P.	226
Causas		Experiencia en linfadenectomía inguinal video endoscópica en cáncer de pene. Servicio Hospitalario Oncológico del Seguro Social. Payares-M E.	72
de morbilidad. Capote Negrín LG.	256	Experimentación animal. Alvarado A.	57
de muerte por cáncer. Capote Negrín LG.	256	Extra-esquelético condrosarcoma. Fernández A.	47
Células		Extracción de DNA. Fernandes A.	22
redondas. Fernández A.	47	F	
renales carcinoma de. Dos Santos De Sousa T.	244	Factor de crecimiento epidérmico. Oblitas G.	197
Cintura escapular. Khalek Y.	115	Factor de riesgo. Fernandes A.	22
Cirugía		Fantoma para entrenamiento en biopsia de mama guiada por ultrasonido. Cordero Guzmán A.	144
cáncer de recto. Figueroa-R MC.	11	Fascia lata. Sarmiento P.	134
estadiadora. Calderaro Di-R F.	86	Fibrosarcoma en cuero cabelludo como localización infrecuente a propósito de un caso. Muñoz VS.	165
parcial. Mata JF.	53	FIGO. Calderaro Di-R F.	86
preservadora de extremidades en sarcomas de alto grado de la cintura escapular. Khalek Y.	115	G	
Clítoris melanoma de. Foo M.	41	Ganglio centinela biopsia. Paredes-H R.	30
Colgajo perforado en isla. Ayaach A.	3	GATA2. Tume Farfán LF.	119
Condrosarcoma		Gefitinib. Oblitas G.	197
Mata JF.	53	Glándulas paratiroides. González H.	178
mesenquimático extra-esquelético de región cervical. Fernández A.	47	H	
Correlación de biomarcadores (HE4 y CA 125), clínica, imaginología e histología en cáncer de ovario. Cabrera J.	207	HE4. Cabrera J.	207
Cricohioideoepiglotopexia. Sarmiento P	226	Hiperparatiroidismo. González H.	178
Cuero cabelludo tumores malignos de. Muñoz VS.	165	I	
D		Importancia de la pesquisa del cáncer de mama en mujeres mayores de 65 años. Gómez Rodríguez A.	37
Deacetilasas de histonas. Tume Farfán LF.	119	Incisión utilitarian. Khalek Y.	115
Desarrollo de procesos cancerígenos. De Guglielmo Z.	66	Incontinencia oral. Sarmiento P.	134
Detección de virus Epstein Barr en pacientes con		Índice Volumen 27. Pérez D'Gregorio R.	270
		Infección por virus de papiloma humano en pacientes	

con cáncer de mama. Fernandes A.	22	2004-2014. Calderaro Di-R F.	86
Infecciones asociadas a cuidados de la salud en pacientes pediátricos con cáncer. López D.	156	Modificaciones epigenéticas y microARNs en el diagnóstico y terapia del cáncer de pulmón. Tume Farfán LF.	119
Inicio del Volumen 27. Nass de Ledo I.	65	Mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico. Oblitas G	197
Interferón alfa-2. Hernández D.	239	N	
Intrabeam. Paredes-H R.	30	Neoplasia quística mucinosa del páncreas. Cordero Guzmán A.	252
Isocentros. Medina-G Y.	78	Neoplasias malignas de vulva. Incidencia registrada en el Servicio Oncológico Hospitalario de los Seguros Sociales. Anzola-G F.	232
K		Neoplasias. García Ramírez CA.	183
Kaposi sarcoma de. Hernández D.	239	Nervio facial. Sarmiento P.	134
Kystone. Ayaach A.	3	Nervio frénico. Sánchez R.	104
L		Neurotomía del nervio facial. Sarmiento P.	134
Laringe cáncer de		Niños con cáncer. López D.	156
Mata JF.	53	O	
Sarmiento P.	226	Ovario	
Laringectomía		cáncer de	
Mata JF.	53	Cabrera J.	207
horizontal supracricoidea. Sarmiento P.	226	Calderaro Di-R F.	86
Las palabras clave. Nass de Ledo I.	133	metástasis. Escalona S.	109
Lesión en parche. Hernández D.	239	P	
Linfadenectomía		Pacientes pediátricos con cáncer. López D.	156
Calderaro Di-R F.	86	Palabras clave. Nass de Ledo I.	133
inguinal. Payares-M E.	72	Páncreas tumores de. Cordero Guzmán A.	252
M		Paraganglioma retroperitoneal extra adrenal no funcional. Barrios HA.	180
Malla prolene. Sarmiento P.	134	Parálisis del nervio facial. Sarmiento P.	134
Mama		Paratiroideo adenoma. Gonzáles H.	178
biopsia de. Cordero Guzmán A.	144	Parotidectomía. Sarmiento P.	134
cáncer		PCR. De Guglielmo Z.	66
Ayaach A.	3	Pene cáncer de. Payares-M E.	72
Paredes-H R.	30	Pesquisa del cáncer de mama en mujeres mayores de 65 años. Gómez Rodríguez A.	37
Mamografía. Gómez Rodríguez A.	37	Primera experiencia latinoamericana en reconstrucción con colgajo perforado en isla en cáncer de mama. Ayaach A.	3
Manejo de lesiones intracraneales con radiocirugía estereotáxica con LINAC en el Centro Médico de Caracas. Medina-G Y.	78	Principales Eventos Nacionales e Internacionales	64
Manejo de neoplasia quística mucinosa del páncreas a propósito de un caso revisión de la literatura. Cordero Guzmán A.	252		131,193,269
Manejo de paraganglioma retroperitoneal extra adrenal no funcional descripción de un caso clínico. Barrios HA.	180	Proteína del epidídimo humano 4. Cabrera J	207
Mastectomía. Ayaach A.	3	Pulmón cáncer de. Tume Farfán LF.	119
Melanoma de clítoris localización poco frecuente. Caso clínico revisión de la literatura. Foo M.	41	Punción guiada. Cordero Guzmán A.	144
Meningiomas. Medina-G Y.	78	Q	
Metástasis		Quimioterapia	
García Ramírez CA.	183	Khalek Y.	115
metacrónica a íleon y vesícula biliar. Dos Santos De Sousa T.	244	Ramírez de Medina AV.	218
Metástasis ováricas en carcinomas cervicales. Escalona S.	109	cáncer de ano. López Vera S.	96
Metilación del ADN. Tume Farfán LF.	119	preoperatoria en cáncer de recto. Figueroa-R MC.	11
MicroARNs. Tume Farfán LF.	119	R	
MNU. Alvarado A.	57	Radiocirugía estereotáxica. Medina-G Y.	78
Modelos animales. Alvarado A.	57	Radioterapia	
Modifica el pronóstico la reestadificación FIGO 2012, en carcinoma ovárico. Evaluación período		Khalek Y.	115
		Ramírez de Medina AV.	218

cáncer de ano. López Vera S.	96	Tratamiento	
intra-operatoria. Paredes-H R.	30	adyuvante con radioterapia y quimioterapia.	
intra-operatoria (Intrabeam) técnica de aplicación. Experiencia en la Unidad de Mastología		Ramírez de Medina AV.	218
Clínica Leopoldo Aguerrevere. Paredes-H R.	30	de pacientes con adenocarcinoma de pulmón	
y quimioterapia preoperatoria en cáncer de recto.		portadores de mutación del receptor del factor de	
Figuroa-R MC.	11	crecimiento epidérmico. Experiencia Venezuela.	
Reconstrucción con colgajo perforado en isla en		Oblitas G.	197
cáncer de mama. Ayaach A.	3	Tumor	
Recto cáncer de. Figuroa-R MC.	11	neurogénico. Sánchez R.	104
Reestadificación FIGO 2012. Calderaro Di-R F.	86	paratiroideo. Gonzáles H.	178
Resumen del cáncer en Venezuela. 2012. Capote		retroperitoneal. Barrios HA.	180
Negrín LG.	256	Tumores	
Retroperitoneo. Barrios HA.	180	cerebrales. Medina-G Y.	78
Riñón carcinoma de. Dos Santos De Sousa T.	244	de las glándulas salivales. Sarmiento P.	134
Ruptura quirúrgica. Calderaro Di-R F.	86	de vejiga urinaria. Alvarado A.	57
S		maligros de cuero cabelludo. Muñoz VS.	165
Sarcoma de Kaposi clásico extenso características		neuroendocrinos del apéndice cecal. Rodríguez	
clínicas y tratamiento con la doxorubicina lipo-		J.	171
somal. Hernández D.	239	primarios desconocidos del registro poblacional	
Sarcomas		de cáncer del área metropolitana de Bucaramanga.	
Khalek Y.	115	García Ramírez CA.	183
de partes blandas. Muñoz VS.	165	quisticos del páncreas. Cordero Guzmán A.	252
Schwannoma de la porción cervical del nervio		uroteliales. Alvarado A.	57
frénico. Presentación de caso clínico. Sánchez		U	
R.	104	Ultrasonido. Cordero Guzmán A.	144
Simulador acústico mamario. Cordero Guzmán A.	144	V	
Síndrome		Variante de la ringectomía parcial en un condrosarcoma	
carcinoide. Rodríguez J.	171	de bajo grado. Mata JF.	53
de Birth-Hogg-Dube. Dos Santos De Sousa T.	244	VEB detección de. Veitía D.	149
de Von Hippel Lindau. Dos Santos De Sousa T.	244	Vejiga urinaria. Alvarado A.	57
Sistema		VHS. De Guglielmo Z.	66
de Clark y Breslow. Foo M.	41	VIH. Hernández D.	239
de clasificación. Calderaro Di-R F.	86	Virus	
neuroendocrino. Barrios HA.	180	de inmunodeficiencia humana. Hernández D.	239
T		de papiloma humano. Fernandes A.	22
Tejidos blandos. Fernández A.	47	Epstein Barr en pacientes con cáncer de cabeza	
Terapia		y cuello. Veitía D.	149
adyuvante cáncer de recto. Figuroa-R MC.	11	herpes simple en muestras de cáncer de cabeza	
epigenética. Tume Farfán LF.	119	y cuello positivas para VPH. De Guglielmo Z.	66
Tiroides. Gonzáles H.	178	papiloma humano. De Guglielmo Z.	66
Toma de Posesión. Discurso. Gómez-R A.	1	VPH	
		De Guglielmo Z.	66
		Fernandes A.	22
		Vulva carcinoma. Anzola-G F.	232