



Sociedad Peruana de Oncología Médica



Revista Científica

Volumen 9 / 2010



**JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD
PERUANA DE ONCOLOGÍA MÉDICA
PERIODO 2009-2010**

DR. HENRY GÓMEZ MORENO	Presidente
DR. LUIS MAS LÓPEZ	Vicepresidente
DR. LUIS ALBERTO VERA VALDIVIA	Secretario General
DRA. SILVIA NECIOSUP DELGADO	Secretaría de Finanzas
DRA. MARÍA DEL PILAR BENITES	Secretaría de Filiales
DR. ALEJANDRO KOBASHIGAWA	Secretaría de Actividades Científicas
DRA. ROCÍO DEL PILAR REÁTEGUI	Vocal de Actas
DR. RICARDO RAMÍREZ BOLAÑOS	Vocal de Ética, Juicio y Opinión

COMITÉ DE ACCIÓN CIENTÍFICA

DR. ALEJANDRO KOBASHIGAWA	Presidente
DR. JORGE LEÓN CHONG	
DR. BRADY BELTRÁN GÁRATE	
DR. MIRO RODRÍGUEZ INOCENTE	

COMITÉ DE ACCIÓN CIENTÍFICA - SUBCOMITÉ DE PERITAJE

DR. ALEJANDRO KOBASHIGAWA	Presidente
DR. CRISPÍN DIONICIO PADILLA	
DR. JORGE NÚÑEZ ROMERO	

COMITÉ DE APOYO DE SELECCIÓN Y ÉTICA

DR. RICARDO RAMÍREZ BOLAÑOS	Presidente
DR. MARTÍN MIRCÍN MORALES	
DR. ALFREDO AGUILAR CARTAGENA	
DR. JULIO MARCIAL BANCES	

COMITÉ DE LA REVISTA SPOM

DRA. MARÍA DEL PILAR BENITES	Presidenta
DR. ANTONIO WACHTEL APTOWITZER	
DR. FERNANDO SALAS SÁNCHEZ	
DR. EDGARDO SALINAS ALVA	
DR. LUIS VERA VALDIVIA	



SOCIEDAD PERUANA DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Presidente	DR. HENRY GÓMEZ MORENO
Vicepresidente	DR. LUIS MAS LÓPEZ
Secretario General	DR. LUIS ALBERTO VERA VALDIVIA
Secretaría de Finanzas	DRA. SILVIA NECIOSUP DELGADO
Secretaría de Filiales	DRA. MARÍA DEL PILAR BENITES
Secretaría de Actividades Científicas	DR. ALEJANDRO KOBASHIGAWA M.
Vocal de Actas	DRA. ROCÍO DEL PILAR REÁTEGUI V.
Vocal de Ética, Juicio y Opinión	DR. RICARDO RAMÍREZ BOLAÑOS

• La Sociedad Peruana de Oncología Médica es miembro de la Union Against Cancer UICC



Sociedad Peruana de Oncología Médica

Pasaje Pablo Luna N°104 / Of. 702, San Borja Sur 949, San Borja.
Telefax: (51-1) 225-9203.
Correo electrónico: spom@spomedica.org
www.spomedica.org

PORTADA:

"Christ among the Doctors", 1501.
Pinturicchio.
Collegiata di Santa Maria Maggiore, Spello.

PRODUCCIÓN EDITORIAL:

Artífice Comunicadores.

Jr. Miró Quesada 376, Of. 607, Lima 1. Teléfono: (51-1) 426-6643. Correo electrónico: ac@artificecomunicadores.com

Fotografía de esta edición: Cortesía de Web Gallery of Art (www.wga.hu).



The Back Operation, 1635-36.
Adriaen Brouwer.
Städelsches Kunstinstitut, Frankfurt.

CONTENIDO

4

"Estamos comprometidos con el descubrimiento de nuevos conocimientos".

Dr. Henry Gómez Moreno

6

Marcadores Citogenéticos en pacientes pediátricos con Leucemia Linfática Aguda de células B precursoras y su relación con parámetros clínico-laboratoriales y de respuesta al tratamiento durante el periodo 2008-2009 en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Análí Pamela Mora Alférez, Juan Luis García León.

18

Tabaquismo femenino y Cáncer de Pulmón.

Dimas Pareja Pérez.

24

Linfoma no Hodgkin Difuso de Células Grandes B, de Fenotipo no Centrogeminal, EBER (+), Primario Retroperitoneal en un paciente senil.

Alex R. Capellino Gambetta.

30

Compromiso Leptomeningeo en Cáncer de Mama: Opciones terapéuticas actuales.

Jule Vásquez Chávez, Fernando Suazo Casanova, Tatiana Vidaurre Rojas, Silvia Neciosup Delgado, Henry Gómez Moreno.

40

Sarcoma Primario de Hígado: Reporte de un caso en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Paola Montenegro Beltrán, Eloy Ruiz Figueroa, Rolig Aliaga Chávez, Luis Casanova Márquez, Franco Doimi García.

COMITÉ DE LA REVISTA SPOM

DRA. MARÍA DEL PILAR BENITES
DR. ANTONIO WACHTEL APTOWITZER
DR. FERNANDO SALAS SÁNCHEZ
DR. EDGARDO SALINAS ALVA
DR. LUIS VERA VALDIVIA

Presidenta

Hecho el depósito legal en la Biblioteca Nacional del Perú N° 2009-01704

“Estamos comprometidos con el descubrimiento de nuevos conocimientos”

Estimados colegas:

La Oncología Médica peruana ha realizado muchos aportes al tratamiento del cáncer. Solo para mencionar un ejemplo, oncólogos peruanos han participado en las fases iniciales del desarrollo de drogas como trastuzumab y lapatinib que han cambiado la historia natural del Cáncer de Mama.

Siempre hemos estado comprometidos en el descubrimiento de nuevos conocimientos que permitan comprender mejor la biología y las características clínicas del tumor.

En la actualidad, el desarrollo de nuevas drogas, ha comprometido aún más los esfuerzos de la Oncología Médica nacional en búsqueda de que las nuevas drogas y tratamientos sean eficaces y seguros para nuestros pacientes.

En este número de la revista, presentamos cinco estudios realizados por oncólogos peruanos que describen la biología y epidemiología de la enfermedad, entre los que se incluyen la presentación de dos casos clínicos, dos estudios originales y un artículo de revisión.

Es uno de los objetivos de la Sociedad Peruana de Oncología Médica (SPOM), difundir las investigaciones oncológicas realizadas en nuestro país, y deseamos presentar a nuestra revista como una ventana para hacerle llegar a la comunidad científica los aportes de nuestros oncólogos a la comprensión del cáncer.

Convocamos a los investigadores nacionales a difundir través nuestra revista los resultados de sus investigaciones, para que puedan estar disponibles a científicos de todo el mundo a través de nuestra página web.



Dr. Henry Gómez Moreno
Presidente
2009-2010

"A Doctor Examining Urine". Trophime Bigot.



Marcadores Citogenéticos en pacientes pediátricos con Leucemia Linfática Aguda de células B precursoras y su relación con parámetros clínico-laboratoriales y de respuesta al tratamiento durante el periodo 2008-2009 en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN)

Análí Pamela Mora Alférez¹, Juan Luis García León².

RESUMEN

La evaluación genética en los niños con Leucemia Linfática Aguda (LLA) constituye actualmente un punto fundamental para una adecuada estratificación de riesgo de la enfermedad, y por tanto, para direccionar la intensidad del tratamiento de la misma.

Es necesario conocer si las alteraciones genéticas en nuestra población son similares a las de otras realidades, para según esto poder adecuar nuestro tratamiento de acuerdo al perfil genético.

El estudio solo incluye los resultados de cariotipo convencional en nuestra población pediátrica con LLA, encontrándose una cifra mayor de pacientes con cariotipo normal, debido a que no se han realizado pruebas más avanzadas para búsqueda de alteración como la $t(12;21)$, entre otras. Tenemos un porcentaje similar a la literatura mundial de pacientes con hiperdiploidías, y se corrobora su buen pronóstico, sobre todo en aquellos con hiperdiploidías altas. Tendencia similar se observó en aquellos con pseudodiploidías. La cifra de pacientes con $t(9;22)$ fue similar a lo reportado, y se evidenciaron sus características de mal pronóstico conocidas. Otros hallazgos se encuentran en números escasos para un análisis más profundo.

Es sumamente necesario contar con técnicas actuales de evaluación de los parámetros genéticos en nuestra población para una adecuada estratificación de riesgos en nuestros pacientes, y así realizar terapias más dirigidas según estos hallazgos. Se debe continuar con los estudios de cariotipo convencional dentro de la evaluación de nuestros pacientes con LLA.

ABSTRACT

The genetic evaluation in children with Acute Lymphatic Leukemia (ALL) is a key point for accurate stratification of disease risk, and therefore to address the intensity of treatment.

It is necessary to know whether the genetic alterations in our population are similar to those reported in other studies, so that our treatment can be directed to the genetic profile found.

This study only includes the results of conventional karyotype in our pediatric population with ALL. It found a higher number of patients with normal karyotype, because no tests have been performed for more sophisticated search of alterations such as the $t(12,21)$, among others. We have a similar percentage of patients with hyperdiploidy as reported in the literature, and also confirms its good prognosis, especially in those with high hyperdiploidy, similar trend was observed in those with pseudodiploidies. The number of patients with $t(9,22)$ were similar to those reported, and showed the well-known features of poor prognosis. Other findings are in small numbers that do not allow further analysis.

It is extremely necessary to have current technical evaluation of genetic parameters in our population for adequate risk stratification in our patients, and thus make more targeted therapies according to these findings. We must continue with the conventional karyotype studies in the evaluation of our patients with ALL.

¹ Residente de segundo año en Genética Médica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

² Médico asistente del Departamento de Oncología Pediátrica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

INTRODUCCIÓN

El grupo de pacientes con Leucemia Linfática Aguda (LLA) constituye la población más frecuente dentro del cáncer pediátrico. Corresponde al 35% del total de este grupo en el INEN¹ y cifras de 25% se reportan en la literatura mundial².

Los tratamientos actuales están logrando tasas de curación que se han ido incrementando a lo largo de los años, debido a una mejor estratificación de riesgo de la enfermedad, con tratamientos más intensos y dirigidos de acuerdo a la mencionada clasificación.

Dentro de esta estratificación de riesgos, la evaluación genética adquiere mayor impacto pronóstico. Es un factor independiente, que virtualmente ha eliminado mucha de las otras variables que intervenían en la clasificación de riesgo, por lo que una adecuada evaluación e interpretación de estos resultados adquiere gran relevancia.

Más del 80% de los niños portadores de LLA de células B precursoras presentan alguna alteración en el cariotipo; no obstante, con técnicas más modernas se pueden evidenciar alteraciones genéticas en casi todos los pacientes. Las alteraciones más frecuentes en pacientes pediátricos con LLA de células B precursoras son las hiperdiploidías, en el 25%-35% de los casos; la translocación (12;21), en el 16%-22% de los casos, ambas de buen pronóstico; translocación (4;11), hipodiploidías, en el 5%-8% de los casos, ambas de mal pronóstico; translocación (1;19), con cifras similares, y otras menos frecuentes como la translocación (9;22), pero de pronóstico ominoso^{2,3,4,5}.

Dentro del grupo de hiperdiploidías y de las hipodiploidías también adquiere importancia pronóstica el número de hiperdiploidías. Se ha descrito que el grupo de pacientes con hiperdiploidía > 50 tendrían mejor pronóstico que aquellos con una rango de 47 a 50^{6,7,8,9}.

Diversos grupos de estudio a nivel mundial vienen reportando cada vez más alteraciones genéticas que tendrían diversos impacto en el pronóstico, tal como la delección del gen IKZF1, o la amplificación intracromosómica del cromosoma 21, que tendrían un pronóstico ominoso en los niños con LLA de células B precursoras^{10,11}. También se vienen estudiando el impacto de la expresión génica de las células leucémicas en la sensibilidad a los diversos agentes de quimioterapia, a las dosis, y a las combinaciones de los mismos, lo cual hace que el tratamiento sea individualizado según cada perfil genético^{12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22}.

El grupo británico dentro del UK Medical Research Council ha publicado recientemente un estudio en el cual se clasifica a los niños con LLA básicamente según los hallazgos genéticos, y se evidencia que esta clasificación tiene correlación altamente significativa con la respuesta al tratamiento y el riesgo de recaída de la enfermedad. Estos hallazgos corroboran la magnitud de la variable independiente genética en estos pacientes²².

En la actualidad, no existen reportes recientes acerca de las anormalidades citogenéticas en pacientes pediátricos peruanos con LLA, por lo que nuestro estudio aporta elementos necesarios para conocer el impacto pronóstico de estas anormalidades en nuestra población. Ello contribuye a una correcta clasificación de los pacientes y poder someterlos a tratamientos estándares internacionales de acuerdo a su grupo de riesgo.

La caracterización citogenética convencional puede ser de difícil realización, con una tasa de fallos considerable. Este fallo se puede atribuir a que el procedimiento de citogenética convencional requiere el crecimiento in vitro de la muestra para la obtención de un número adecuado de metafases, por lo que una muestra escasa, con metafases insuficientes e inadecuadas, puede determinar el fracaso del procedimiento. Además, se ha descrito la sobrepoblación de células no leucémicas que evitan el crecimiento de las células leucémicas in vitro, y el ciclo celular aberrante que tienen las células leucémicas in vitro²³. La evaluación de los cromosomas puede verse alterado también debido a que los cromosomas de las células leucémicas principalmente las linfáticas tiene una morfología inadecuada para su reconocimiento²⁴.

Tanto la citogenética convencional como la molecular han ido en avance. Actualmente el uso de técnicas moleculares facilitan el estudio en casos donde la citogenética convencional falla o en aquellas donde la citogenética convencional no evidencia una anomalía estructural. Las traslocaciones crípticas como la t(12;21) no se evidencian por citogenética convencional, requiriendo para su caracterización técnicas de citogenética molecular o biología molecular²⁵. Aún así, el análisis por citogenética convencional es importante, ya que demuestra la presencia de alteraciones clonales; estructurales o numéricas, que ayuden a identificar la probable localización del gen afectado; identifica algunas alteraciones de gran impacto pronóstico como la translocación 4;11, o la 9;22, o las hiper e hipodiploidías, además de ofrecer una visión panorámica de las estructuras cromosómicas.

OBJETIVOS

Identificar los marcadores de citogenética en pacientes pediátricos menores de 15 años, con diagnóstico de Leucemia Linfática Aguda (LLA) de células B precursoras, admitidos en el Departamento de Oncología Pediátrica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el periodo 2008-2009.

Objetivos específicos

- Correlacionar las variables clínico-laboratoriales con los resultados de citogenética.
- Analizar los hallazgos de citogenética con la respuesta al tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo por medio de la revisión de historias clínicas de pacientes menores de 15 años con diagnóstico de LLA de células B precursoras, admitidos por el Departamento de Oncología Pediátrica del INEN, en el periodo 2008-2009.

De las historias revisadas, al presente estudio ingresaron aquellas que tuvieran datos clínicos, de laboratorio, de inmunofenotipo, de citogenética, de respuesta al tratamiento y de status actual, en forma completa, a las cuales se les aplicó como herramienta de recolección una ficha de recolección de datos.

Para la evaluación de respuesta al tratamiento se utilizó el dato del recuento de blastos en médula ósea durante el tratamiento de quimioterapia de inducción, y el mismo al final de esta fase.

El estudio de citogenético convencional se realizó en muestras de sangre periférica y aspirado de médula ósea, según técnica estandarizada del Laboratorio de Citogenética Convencional de la Unidad de Genética Médica y Biología Molecular del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Se utilizó como medio de cultivo Marrowmax y RPMI, dependiendo del tipo de muestra, el bandedo GTG y lectura de las metafases en microscopía óptica. Los cariotipos resultantes, ya sean normales o con anomalías cromosómicas numéricas o estructurales, fueron reportados siguiendo el Sistema Internacional de Nomenclatura en Citogenética Humana (ISCN 2009)²⁶.

De todos los resultados de citogenética se consideraron los siguientes grupos: Cariotipo normal (diploi-

de): metafase con 22 pares de cromosomas autosómicos y 1 par de cromosomas sexuales, sin alteraciones numéricas y estructurales evidentes a la observación microscópica, sin que esto descarte anomalías génicas. Hiperdiploidía alta: metafase que presenta entre 51-67 cromosomas. Hiperdiploidía baja: metafase que presenta entre 47 a 50 cromosomas. Near-triploidía: metafase que presenta entre 66 a 73 cromosomas. Near-tetraploidía: metafase que presenta entre 82 a 94 cromosomas. Pseudodiploidía: metafase que presenta entre 45 a 50 cromosomas, y que presenta anomalías numéricas y/o estructurales evidentes a la microscopía²⁷.

Por ser este un estudio descriptivo-retrospectivo, que no implica riesgos para los pacientes sujetos de investigación, no fue necesario solicitar consentimiento informado.

Se realizó el análisis de los datos recolectados en Microsoft Excel 2007 y el paquete estadístico SPSS versión 15.

RESULTADOS

En el periodo de estudio 2008-2009 se admitieron 370 pacientes menores de 15 años con diagnóstico de LLA en el Departamento de Oncología Pediátrica del INEN, de los cuales 109 pacientes ingresaron al presente estudio.

El promedio de edad fue de 6 años, con un rango de 1-14 años (gráfico 1), el 40.4% de los pacientes estuvieron en el grupo etáreo de 1-4 años, el 34.9% en el grupo de 5-9 años, y el 24.8% en el de 10-14 años (gráfico 2). El 59.6% de los pacientes fueron de sexo masculino (gráfico 3).

En cuanto a los hallazgos de citogenética se tuvo que los pacientes con cariotipo normal fueron los más frecuentes, con 56% de los casos; seguido por aquellos con hiperdiploidías altas, con el 14.7%; las hiperdiploidías bajas y las pseudodiploidías, con el 7.3%; menos frecuentes se encontraron a los pacientes con near tetraploidías, con 5.5%; cariotipos complejos, con el 4.6%; y translocación 9;22, con el 2.8% (cuadro 1, gráfico 4).

En el análisis de inmunofenotipo de los 61 pacientes con cariotipo normal, el 93.4% fueron LLA B común. Se encontró que en el 70.5% del total de casos coexpresaban antígenos mieloides, el 4.9% de los pacientes fueron LLA pre B, y solo uno fue LLA pro B. El 27.8% de los pacientes tuvieron leucocitos mayores \geq a 50,000 al diagnóstico.

Cuando se evaluó la respuesta al tratamiento, se tuvo que el 67.2% presentó una respuesta adecuada al mismo durante la inducción; sin embargo, se tuvo una tasa de no respuesta a la inducción de 8.6%.

El 16.3% de los pacientes presentaron algún tipo de recaída. El 75.4% del grupo total se encontró vivo sin evidencia de enfermedad (VSEE), y se encontraban en tratamiento de quimioterapia.

Dentro de los 16 pacientes con hiperdiploidías altas se encontró que todos eran de estadio B común, y la coexpresión de antígenos mieloides era del 68.7%. Solo 18.7% de los mismos tuvieron leucocitos \geq a 50,000 al diagnóstico.

Cuando se evaluó la respuesta al tratamiento, se tuvo que el 75% presentó una respuesta adecuada durante la inducción, y todos presentaron una respuesta completa al final de la misma. El 6.2% del grupo tuvo algún tipo de recaída y el 100% se encuentra VSEE. Todos se encontraban en tratamiento de quimioterapia.

En el análisis de los 8 pacientes con hiperdiploidías bajas se encontró que todos eran de estadio B común, y la coexpresión de antígenos mieloides era del 87.5%. Solo 12.5% de los mismos tuvieron leucocitos \geq a 50,000 al diagnóstico.

Cuando se evaluó la respuesta al tratamiento, el 62.5% presentó una respuesta adecuada durante la inducción, y todos presentaron una respuesta completa al final de la misma. El 37.5% del grupo tuvieron algún tipo de recaída y el 62.5% se encontraban VSEE. Todos estaban en tratamiento de quimioterapia.

Dentro de los 7 pacientes con pseudodiploidías se encontró que todos eran de estadio B común, y la coexpresión de antígenos mieloides era del 85.7%. El 28.5% de los mismos tuvieron leucocitos \geq a 50,000 al diagnóstico.

Cuando se evaluó la respuesta al tratamiento, se tuvo que el 85.7% presentó una respuesta adecuada durante la inducción, y todos presentaron una respuesta completa al final de la misma. El 14.2% del grupo tuvo algún tipo de recaída y el 57.1% se encontró VSEE. Todos recibían tratamiento de quimioterapia. Las anomalías cromosómicas encontradas en este grupo se describen en el cuadro 2.

Dentro de los 7 pacientes con near triploidía/tetraploidía se encontró que todos eran de estadio B común, y la coexpresión de antígenos mieloides se presentó en 50% de los casos. Todos tuvieron leucocitos $<$ a 50,000 al diagnóstico.

Cuando se evaluó la respuesta al tratamiento, se tuvo que el 75% presentó una respuesta adecuada durante la inducción, y todos presentaron una respuesta completa al final de la misma. El 33.3% del grupo tuvo algún tipo de recaída y el 85.7% se encontraban VSEE. Todos estaban en tratamiento de quimioterapia.

Solo un paciente presentó t(1;19)(q23;p13) y 5 pacientes presentaron cariotipo complejo. También se tuvieron 3 casos con t(9;22)(q34;q11). Todos eran del estadio B común. Todos tuvieron leucocitos $>$ a 50,000 al ingreso, y evidencia de pobre respuesta durante la inducción, pero llegaron a la remisión completa al final de la misma. Se encontraban VSEE y en tratamiento de quimioterapia.

Gráfico 1. Distribución etárea

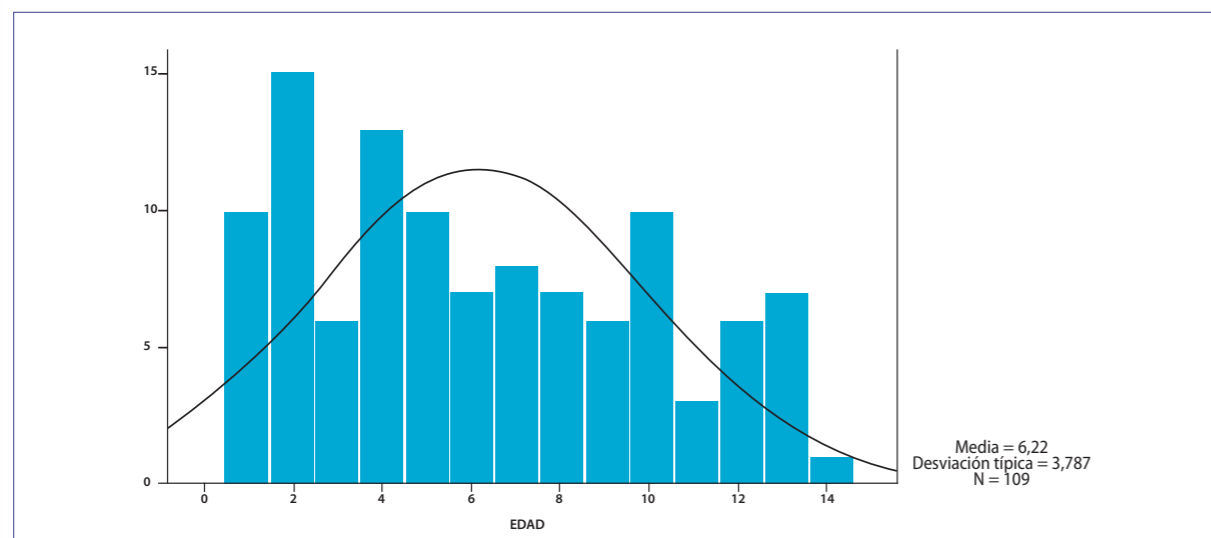


Gráfico 2. Distribución por rangos de edad

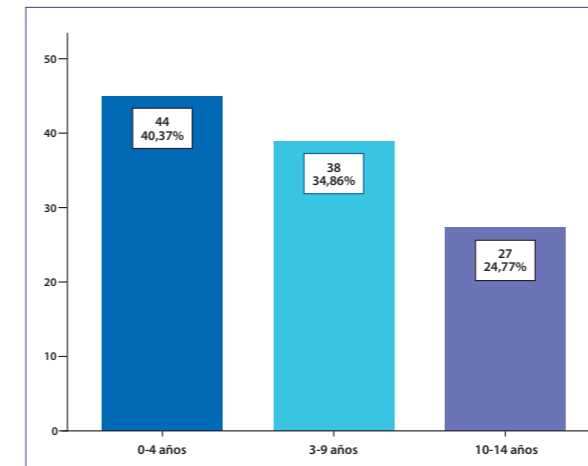


Gráfico 3. Distribución por sexo

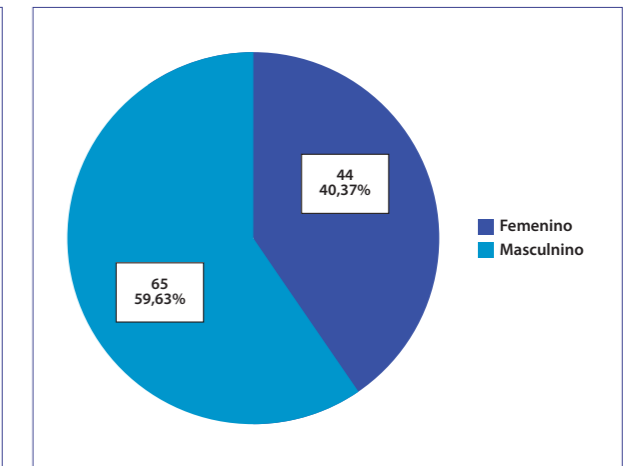
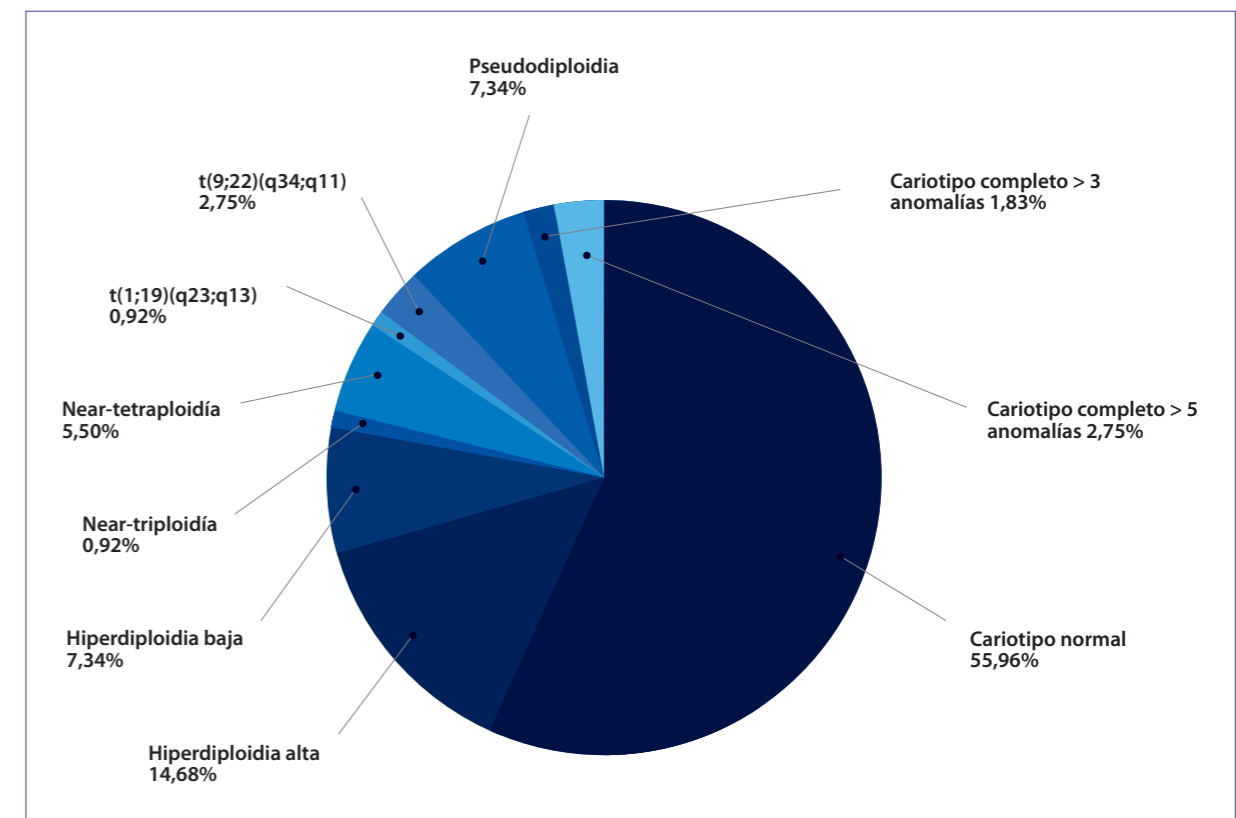


Gráfico 4. Hallazgos citogenéticos



Cuadro 1. Hallazgos citogenéticos

	n	%
Cariotipo normal	61	56.0
Hiperdiploidía alta	16	14.7
Hiperdiploidía baja	8	7.3
Near-triploidía	1	.9
Near-tetraploidía	6	5.5
t(1;19)(q23;p13)	1	.9
t(9;22)(q34;q11)	3	2.8
Pseudodiploidía	8	7.3
Cariotipo complejo > 3 anomalías	2	1.8
Cariotipo complejo > 5 anomalías	3	2.8
Total	109	100.0

Cuadro 2. Anomalías cromosómicas

Pseudodiploidías
47,XX,+C
47,XY,+mar
48,XX,+8,+21/47,XX,+8
46,XY,add(19)(p13)
45,X,-Y
45,XY,-21/46,XY,inv(22)(q11.2q12)
47,XX,+21

Cuadro 3. Cariotipos complejos

Cariotipos complejos
48,XX,+8,del(12)(p12),+21
47,Y,del(X)(q22),add(9)(p24),+mar
51,XY,+1,+5,+21,+21,+mar
48,XX,del(1)(q24),add(11)(q24),i((17)(q10),+21,+22
42 ~ 45,XX,del(2)(q?),-6,-7,-8,-9,-10,-15(x2),-18,+mar1,+mar2

DISCUSIÓN

Se han descrito múltiples anomalías cromosómicas en pacientes pediátricos con LLA. Muchas de ellas guardan estricta relación con las características clínicas y de laboratorio al momento del diagnóstico, con hallazgos de inmunofenotipo, y además de la respuesta al tratamiento y el pronóstico de la enfermedad, formando

parte actualmente de los criterios de estratificación de riesgo y de la decisión terapéutica de los pacientes. Por tales motivos, es necesario conocer los hallazgos de estas alteraciones en nuestra población, para determinar si tenemos una casuística con algún tipo de alteración en especial, que nos pueda hacer necesitar algún tipo de tratamiento diferente o dirigido según la misma.

Cariotipos normales

El porcentaje de cariotipos normales en nuestro estudio fue del 56%. Ya se ha demostrado que no se puede descartar la presencia de anomalías estructurales en estos cariotipos. Por medio de la aplicación de técnicas de citogenética molecular, como la hibridación genómica comparativa (CGH) y la hibridación in situ con inmunofluorescencia (FISH) se reconocieron ganancias y pérdidas de material genómico no reconocibles al cariotipo^{25,28,29}.

Dentro del grupo de anomalías crípticas no evidenciables con la citogenética convencional se encuentra la traslocación críptica t(12;21)(p13;q22), que es importante en las LLA de células B precursoras porque le confiere un buen pronóstico, y se encuentra según la serie consultada entre 7% a 30%^{2,3,4,5,29,30}. En nuestro estudio consideramos que esta anomalía podría estar dentro del grupo de cariotipo normal.

En otras series los porcentajes de cariotipo normal van entre 30%-40%²⁷. Esta variación depende del uso de otras técnicas de citogenética molecular en aquellos pacientes que inicialmente tenían un cariotipo normal.

Es importante enfocar a este grupo como una fuente para identificar nuevas anomalías cromosómicas por medio de estudios de citogenética molecular y biología molecular como FISH, CGH, microarrays, etc.²⁹.

Llama la atención en nuestro grupo la alta tasa de coexpresión de antígenos mieloides. En estudios previos realizados en el INEN ya se había documentado este hallazgo³¹.

La tasa de pacientes sin respuesta al término de la inducción es alta, comparada con cifras internacionales, como también lo es la tasa de recaídas², datos que podrían estar en relación a que en este grupo de pacientes con cariotipo normal no se han identificado otras alteraciones que tendrían un mal pronóstico debido a que no contamos con las técnicas adecuadas para tal fin.

Hiperdiploidías

Por convención, se denominan hiperdiploidías altas (51 a 67 cromosomas) e hiperdiploidías bajas (47 a 50 cro-

mosomas). Este cariotipo está asociado a características clínicas y laboratoriales de bajo riesgo al momento del diagnóstico, además presentan una buena respuesta al tratamiento y, por tanto, excelente pronóstico, con cifras por encima al 80% en términos de supervivencia global^{6,7}.

Los protocolos de tratamiento actuales colocan a estos pacientes dentro del grupo de bajo riesgo. Reciben esquemas de quimioterapia menos intensos, evitando las posibles secuelas a largo plazo de estos tratamientos, sin que ello conlleve a una reducción de su excelente tasa de supervivencia global. Identificando y estratificando en forma adecuada a estos pacientes se evitarían dar tratamientos altamente tóxicos a una población que no lo necesita.

Las hiperdiploidías altas se caracterizan por la ganancia cromosómica no randomizada X, 4, 6, 10, 14, 17, 18 y 21. Es la anomalía citogenética más común en niños con LLA de células B precursoras, y llegan a cubrir en algunos casos entre el 25%-30%^{2,3,4,5,32}.

En nuestra serie se tuvo una cifra global de 22% de pacientes con hiperdiploidías; 14.7% de ellos correspondieron a hiperdiploidías altas y el 7.3% a hiperdiploidías bajas. Estudios han demostrado que existirían diferencias pronósticas entre estas dos poblaciones, con un mejor pronóstico para aquellos pacientes con hiperdiploidías altas, pero esta diferencia se vería anulada aplicando tratamientos de quimioterapia contemporáneos.

En nuestra serie, los pacientes con hiperdiploidías altas presentaron características de buen pronóstico, tales como una menor tasa de pacientes con recuento de leucocitos < 50,000 respecto a los otros grupos. La mayoría de ellos tuvieron una adecuada respuesta durante el tratamiento de inducción (75%), y todos llegaron a la respuesta completa al final de la misma, y tuvieron la menor tasa de recaídas, con 6.4%, y estuvieron todos los pacientes evaluables para status VSEE al momento, corroborando lo enunciado en la literatura respecto a su buen pronóstico.

Los pacientes con hiperdiploidías bajas fueron escasos. Algunos datos de importancia son: presentaron la mayor tasa de coexpresión de antígenos mieloides y la menor tasa de leucocitos \geq 50,000 al diagnóstico, dato de población de bajo riesgo. También hubo un 62.5% de pacientes con buena respuesta durante la inducción, completando todos los pacientes la remisión completa al final de la misma. Sin embargo, tuvieron una alta tasa de pacientes con recaídas y un menor porcentaje de los mismos se encuentran VSEE, respecto al grupo con hiperdiploidías altas. Los números son escasos para hacer un análisis más profundo de dichos hallazgos.

Near triploidía/tetraploidía

Están considerados dentro de la clasificación de cariotipos con > 60 cromosomas²⁶. El término near-triploidía corresponde a metafases que presentan entre 66 a 73 cromosomas y su relación con buen pronóstico, y el término near-tetraploidía corresponde a metafases que presentan entre 82 a 94 cromosomas con un pronóstico adverso. Existen series que estiman que están anomalías alcanzan el 1% en pacientes pediátricos^{3,4}. En nuestra serie observamos que el 0.9% de los pacientes presentaron near-triploidías, y el 5.5% near-tetraploidías, con cifras escasas para un análisis más detallado.

t(9;22)(q34;q11), (Ph+)

La traslocación entre ambas cromosomas genera la fusión génica BCR-ABL, relacionada con la patogénesis de la leucemia por su acción tirosina kinasa alterada con cambios en la biología molecular de la célula, la cual responde a la terapia con imatinib. En los pacientes pediátricos con LLA de células B precursoras esta alteración se describe en un 2-6% de los mismos^{2,3,4,5} y está relacionado con un pésimo pronóstico. En nuestra serie, esta alteración presentó una frecuencia de 2.8%, similar a los descrito en la literatura mundial. Todos nuestros casos tuvieron > 50,000 leucocitos al diagnóstico. Asimismo, todos presentaron mala respuesta al tratamiento durante la inducción, pero llegaron a la remisión completa, y se encuentran aún recibiendo tratamiento de quimioterapia.

t(1;19)(q23;p13)

Determina una fusión génica E2A-PBX1, genes que codifican factores de transcripción, por lo que esta fusión se relaciona con una desregulación transcripcional. Está relacionada, según las series evaluadas, con un mal pronóstico y su frecuencia es muy variada, que va entre 1%-6%^{2,3,4,5,22,33}. En nuestro estudio se encontró solo un paciente con esta translocación que representa un 0.9% del total.

Otras anomalías cromosómicas

Se describen como pseudodiploidías a aquellas metafases que tiene entre 45-50 cromosomas, pero además algunas anomalías numéricas y/o estructurales. Estas confieren un riesgo intermedio y se han descrito una frecuencia de 18%-26% en series mundiales²⁷. En nuestro estudio se presentó en el 7.3% de los pacientes. Algunos datos interesantes, a pesar de los números escasos, es su buena tasa de respuesta al tratamiento

durante la inducción. Presentaron el segundo menor porcentaje de recaídas de los grupos, solo precedido de aquellos con hiperdiploidías altas. Los cariotipos complejos (cuadro 3) son definidos como aquellos con metafases con más de 3 a 5 anomalías estructurales y/o numéricas, relacionados con un mal pronóstico, son raros en las series mundiales²⁷. En nuestra serie se encontraron en un 4.6% de los pacientes

CONCLUSIONES

1. Se encontró un alto porcentaje de pacientes con cariotipo normal (56%), a diferencia de lo reportado en otras series, por lo que las evaluaciones realizadas a este grupo de pacientes se deberían complementar

con técnicas de citogenética molecular para detectar la presencia de anomalías crípticas.

2. La hiperdiploidía alta (14.7%), se confirma como un factor de buen pronóstico, ya que el grupo evaluado demostró tener la mejor respuesta al tratamiento durante la inducción, la menor tasa de recaídas y el mayor porcentaje de pacientes VSEE.

3. El resto de anomalías cromosómicas evidenciadas (near triploidías, tetraploidías, pseudodiploidías, etc.), constituyen un grupo muy heterogéneo, y en nuestra serie presentan escasos números de pacientes, por lo que se hace difícil un análisis más profundo y no permite su comparación con otras series.

4. Es necesario contar con técnicas actuales de evaluación de los parámetros genéticos en nuestra población que permitan una mejor estratificación de riesgo para una mejor selección de la terapia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Estadísticas del Departamento de Oncología Pediátrica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
- Margolin J, Steuber P, Poplack. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Pizzo PA and Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology: Lippincott W & W 2006. Philadelphia, USA.
- Martínez-Climent J.A. Molecular cytogenetics of childhood hematological malignancies. *Leukemia* 1997;11:1999-2021.
- Armstrong SA, Look T. Molecular Genetics of Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23(26):6306-6315.
- Harrison CJ. The detection and significance of chromosomal abnormalities in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Blood Reviews* 2001;15: 49-59.
- Raimondi SC, Roberson PK, Pui CH, *et al.* Hyperdiploid (47-50) Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *Blood* 1992;79(12):3245-3252.
- Ito Ch, Kumagai MA, Manabe A, *et al.* Hyperdiploid Acute Lymphoblastic Leukemia With 51 to 65 Chromosomes: A Distinct Biological Entity With a Marked Propensity to Undergo Apoptosis. *Blood* 1999;93(1):315-320.
- Shuster TJ, Look T, Crist W, *et al.* Ploidy of Lymphoblasts Is the Strongest Predictor of Treatment Outcome in B-Progenitor Cell Acute Lymphoblastic Leukemia of Childhood: A Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1992;10(4):606-613.
- Pui CH, Raimondi SC, Dodge RK, *et al.* Prognostic importance of structural chromosomal abnormalities in children with hyperdiploid (greater than 50 chromosomes) acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1989;73(7):1963-1967.

- Mullighan ChG, Su X, Zhang J, *et al.* Deletion of IKZF1 and Prognosis in Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2009;360(5):470-480.
- Moorman AV, Richards SM, Robinson HM, *et al.* Prognosis of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and intrachromosomal amplification of chromosome 21 (iAMP21). *Blood* 2007;109(6):2327-2330.
- Flotho C, Coustan-Smith E, Pei D, *et al.* A set of genes that regulate cell proliferation predicts treatment outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2007;110(4):1271-1277.
- Zaza G, Yang W, Kager L, *et al.* Acute lymphoblastic leukemia with TEL-AML1 fusion has lower expression of genes involved in purine metabolism and lower de novo purine synthesis. *Blood* 2004;104(5):1435-1441.
- Stams WAG, Beverloo HB, den Boer ML, *et al.* Incidence of additional genetic changes in the TEL and AML1 genes in DCOG and COALL-treated t(12;21)-positive pediatric ALL, and their relation with drug sensitivity and clinical outcome. *Leukemia* 2006; 20, 410-416.
- Holleman A, Cheok MH, den Boer ML, *et al.* Gene-Expression Patterns in Drug-Resistant Acute Lymphoblastic Leukemia Cells and Response to Treatment. *N Engl J Med* 2004;351(6):533-542.
- Bhojwani D, Kang H, Menezes RX, *et al.* Gene Expression Signatures Predictive of Early Response and Outcome in High-Risk Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Children's Oncology Group Study on Behalf of the Dutch Childhood Oncology Group and the German Cooperative Study Group for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 2008;26(27):4376-4384.
- Lugthart S, Cheok MH, den Boer ML, *et al.* Identification of genes associated with chemotherapy crossresistance and treatment response in childhood acute lymphoblastic leukemia. *CANCER CELL* 2005;7:375-386.

- Belkov VM, Krynetski EY, Schuetz JD, *et al.* Reduced Folate Carrier Expression in Acute Lymphoblastic Leukemia: A Mechanism for Ploidy but not Lineage Differences in Methotrexate Accumulation. *Blood* 1999;93(5):1643-1650.

- Asakura K, Uchida H, Miyachi H, *et al.* TEL/AML1 Overcomes Drug Resistance Through Transcriptional Repression of Multidrug Resistance-1 Gene Expression. *Mol Cancer Res* 2004;2(6):339-347.

- Whitehead VM, Payment C, Cooley L, *et al.* The association of the TEL-AML1 chromosomal translocation with the accumulation of methotrexate polyglutamates in lymphoblasts and with ploidy in childhood B-progenitor cell acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *Leukemia* 2001;15:1081-1088.

- Frost BM, Forestier E, Gustafsson G, *et al.* Translocation t(12;21) is related to in vitro cellular drug sensitivity to doxorubicin and etoposide in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2004;104(8):2452-2457.

- Moorman AV, Ensor HM, Richards SM, *et al.* Prognostic effect of chromosomal abnormalities in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results from the UK Medical Research Council ALL97/99 randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11:429-38.

- Wu, SQ, Weinberg KI, Joo WJ, *et al.* Preponderant mitotic activity of nonleukemic cells plays an important role in failures to detect abnormal clone in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J. Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:520-525.

- Swansbury J. Cancer cytogenetics: Methods and protocols. Humana Press 2003. Totowa, New Jersey, USA.

- Martínez-Ramírez, A, Urioste M, Contra T, *et al.* Fluorescence in situ hybridization study of TEL/AML1 fusion and other abnormalities involving TEL and AML genes. Correlation with Cytogenetic finding and prognostic value in children with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2001;86:1253-1254.

- Mitelman F. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Basel Karger 2009;1-114. Switzerland.

- Krzysztof M, Heeremab NA, Bloomfield CD. Cytogenetics in acute leukemia. *Blood Reviews* 2004;18:115-136.

- Jarosova, M, Holzerova M, Jedlickova K, *et al.* Importance of using comparative genomic hybridization to improve detection of chromosomal changes in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet. Cytogenet* 2000;123:114-122.

- Usvasalo *et al.* Acute lymphoblastic leukemias with normal karyotypes are not without genomic aberrations. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 2009;192:10-17.

- Al-Bahar S, *et al.* Frequency and type of chromosomal abnormalities in childhood acute lymphoblastic leukemia patients in Kuwait: a six-year retrospective study. *Med Princ Pract* 2010;19(3):176-181.

- García J, Wachtel A, Pérez C, *et al.* Importancia pronóstica de la expresión de antígenos mieloides en pacientes pediátricos con Leucemia Linfática Aguda (LLA) en el INEN. *Boletín del INEN* 2007;29(2):57-65.

- Al-Bahar S, Zámečníkova A, *et al.* High Hyperdiploid Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Genes, chromosomes & cancer* 2009;48:637-660.

- Uckun F.M, Sensel M.G, Sather H.N, *et al.* Clinical Significance of Translocation t(1;19) in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in the Context of Contemporary Therapies: A Report From the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1998;16(2):527-535.

- Mann G, Cazzaniga G, Van der Velden VHJ, *et al.* Acute lymphoblastic leukemia with t(4;11) in children 1 year and older: The 'big sister' of the infant disease?. *Leukemia* 2007;21:642-646.

- Stams W, den Boer M, Beverloo HB, *et al.* Expression Levels of TEL, AML1, and the Fusion Products TEL-AML1 and AML1-TEL versus Drug Sensitivity and Clinical Outcome in t(12;21)-Positive Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Cancer Res* 2005;11(8):2974-2980.

- NA, Nachman JB, Sather HN, *et al.* Hypodiploidy With Less Than 45 Chromosomes Confers Adverse Risk in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Children's Cancer Group. *Blood* 1999;94(12): 4036-4046.

- Borkhardt A, Cazzaniga G, Viehmann S, *et al.* Incidence and Clinical Relevance of TEL/AML1 Fusion Genes in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Enrolled in the German and Italian Multicenter Therapy Trials. *Blood* 1997;90(2):571-577.

- Sawinska M, Ładoń M. Mechanism, detection and clinical significance of the reciprocal translocation t(12;21)(p12;q22) in the children suffering from acute lymphoblastic leukaemia. *Leukemia Research* 2004;28:35-42.

- Nachman JB, Heerema NA, Sather H, *et al.* Outcome of treatment in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2007;110(4):1112-1115.

- Zen PRG, Lima MC, Coser VM, *et al.* Prevalence of TEL/AML1 fusion gene in Brazilian pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 2004;151:68-72.

- Madz J, Zuna J, Muzikova K, *et al.* Slower Molecular Response to treatment Predicts Poor Outcome in Patients with TEL/AML1 Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer* 2003;97(1):105-113.

"Curing of Tobias". Bernardo Cavallino.



Tabaquismo femenino y Cáncer de Pulmón

Dimas Pareja Pérez¹

RESUMEN

Objetivo: Determinar el perfil epidemiológico del Cáncer de Pulmón, en relación al tabaquismo femenino.

Material y métodos: Se revisaron 107 casos de pacientes con diagnóstico histológico o citológico de NSCLC, Adenocarcinoma y Carcinoma Epidermoide, atendidos en el HNCASE, EsSalud (Arequipa, Perú), en el periodo comprendido entre julio de 1997 y julio del 2001. Se recolectó información sobre diversas variables que incluyeron: edad promedio, tipo histológico, sexo, grupo etáreo, consumo de tabaco. Se realizó una correlación entre histología, sexo, consumo de tabaco, tabaquismo y tipo histológico, proporción entre Carcinoma Epidermoide y Adenocarcinoma, y viceversa. Además, se determinó el índice de tabaquismo.

Resultados: La media de edad de diagnóstico de Cáncer de Pulmón en hombres fue de 62.21 años y en mujeres de 62.29. El promedio de edad en Carcinoma Epidermoide fue mayor que en Adenocarcinoma. El Cáncer de Pulmón fue más frecuente en el grupo de edades de 52 a 60 años. El Adenocarcinoma fue el tipo histológico más común en ambos sexos, pero la diferencia con el Carcinoma Epidermoide estuvo más marcada en mujeres (hombres 51% vs. 48%, no significativo: mujeres es de 81.8% vs. 18.1% $p < 0.05$) para Adenocarcinoma y Carcinoma Epidermoide, respectivamente. El con-

sumo de tabaco fue mayor en hombres que en mujeres (28,3% vs. 9.4%) y en el grupo de mujeres, fue mayor en aquellas con histología de Carcinoma Epidermoide (6.5% y 1.3% para Carcinoma Epidermoide y Adenocarcinoma, respectivamente). Los fumadores de sexo masculino tienen un riesgo 8,9 veces mayor de presentar un Carcinoma Epidermoide que Adenocarcinoma. Los pacientes de sexo masculino con Carcinoma Epidermoide son principalmente fumadores (84% vs. 16% para fumadores y no fumadores, respectivamente). En cambio, los no fumadores tienen más tendencia a desarrollar Adenocarcinoma (62% vs. 37% para Adenocarcinoma y Carcinoma Epidermoide, respectivamente). En ambos sexos el Adenocarcinoma es más frecuente, pero el odds ratio es más alto en mujeres (0.82 vs. 0.51). El Carcinoma Epidermoide es menos frecuente, pero el odds ratio es mayor en hombres (0.48 vs. 0.18). En grandes fumadores existe un mayor riesgo de presentar un Carcinoma Epidermoide; el odds ratio en hombres es más alto 3.4 a 1, que en mujeres 0.5 a 0.3.

Conclusiones: Las mujeres presentan mayor susceptibilidad que los hombres a desarrollar un cáncer pulmonar aún con dosis bajas de tabaco. Asimismo, las mujeres desarrollan la enfermedad en un tiempo más corto.

ABSTRACT

Objective: To determine the epidemiological profile of lung cancer in relation to smoking in females.

Material and methods: We reviewed 107 cases of patients with histological or cytological diagnosis of NSCLC, Adenocarcinoma and squamous cell carcinoma treated at the HNCASE, EsSalud (Arequipa, Peru) between July 1997 and July 2001. Information was collected from the medical charts including: age, histological type, sex, age group, use of tobacco. A correlation was made between histology, sex, tobacco consumption, smoking and histological type, ratio of squamous cell carcinoma and Adenocarcinoma and vice versa, also determined the rate of smoking.

Results: The mean age at diagnosis of lung cancer in men was 62.21 years and in women 62.29. The average age was higher in squamous cell carcinoma than in Adenocarcinoma. Lung cancer was more frequent in the age group of 52-60 years. Adenocarcinoma was the most common histological type in both sexes, but the difference with squamous cell carcinoma was more marked in women (men 51% vs. 48%, not significant: women is 81.8% vs. 18.1% $p < 0.05$) for Adenocarcinoma and squamous cell carcinoma respectively. Tobacco consumption was higher in men than in women (28.3% vs. 9.4%) and the group of women was greater in those with epidermoid carcinoma (6.5%) and 1.3% for squamous cell carcinoma and Adenocarcinoma, respectively). Male smokers have 8.9 times greater risk of presenting an epidermoid carcinoma Adenocarcinoma. Male patients with squamous cell carcinoma are mostly smokers (84% vs. 16% for smokers and nonsmokers, respectively), whereas non-smokers are more likely to develop Adenocarcinoma (62% vs. 37% for Adenocarcinoma and squamous cell carcinoma, respectively). In both sexes, Adenocarcinoma is more common, but the odds ratio is higher in women (0.82 vs. 0.51). Squamous cell carcinoma is less frequent, but the odds ratio is higher in men (0.48 vs. 0.18). In heavy smokers there is an increased risk of squamous cell carcinoma, the odds ratio in men is 3.4 to 1 higher than in women from 0.5 to 0.3.

Conclusions: Women are more susceptible than men to develop lung cancer even with low doses of tobacco also women develop the disease in a shorter time.

¹ Departamento de Oncología, Hospital Nacional Carlos Alberto Seguín Escobedo, Arequipa.

INTRODUCCIÓN

El Cáncer de Pulmón se ha constituido en una entidad de alta morbilidad y mortalidad en todo el mundo, con un tiempo de supervivencia muy corto, a pesar de los avances de la ciencia médica. Antiguamente, en la primera mitad del siglo XX, el Cáncer de Pulmón era una neoplasia maligna rara y casi exclusiva del sexo masculino. El tabaquismo y la contaminación ambiental han contribuido en forma decisiva a cambiar este patrón epidemiológico. El hábito de fumar y, por consecuencia el tabaquismo, está estrechamente relacionado a la carcinogénesis.

Cada año, a nivel mundial fallecen 1'000,000 de personas por Cáncer de Pulmón y se diagnostica 1'200,000 de casos nuevos en el mundo, por lo que representa el 13% de la incidencia total de cáncer y el 18% de la mortalidad. El 60% de los casos ocurren en los países desarrollados. Según la literatura anglosajona, en 80% de casos existe una estrecha relación entre esta neoplasia maligna y el tabaquismo. De estos casos, casi la mitad corresponden al sexo femenino. En los países desarrollados ocupa el tercer lugar en incidencia, precedido solo por el Cáncer de Mama y el de Colon. En los países en desarrollo, el Cáncer de Pulmón se encuentra en quinto lugar, precedidos por el Cáncer de Mama, Cáncer de Cérvix, Cáncer de Estómago y de Colon. El tabaquismo se relaciona a cualquier tipo histológico, pero se asocia con mayor frecuencia al Adenocarcinoma y en segundo lugar, al Carcinoma Epidermoide.

Antiguamente, el Carcinoma Epidermoide era tipo histológico más prevalente. Actualmente, ha sido desplazado por el Adenocarcinoma. Existe una serie de explicaciones al respecto: los cigarrillos actualmente contienen una serie de aditivos moduladores que antes no existían, tales como el mentol, disponen de filtro y aún de microfiltro. Sin embargo, actualmente se propone un nuevo argumento: este cambio de patrón podría relacionarse al tabaquismo creciente en mujeres junto a la tendencia femenina de presentar Adenocarcinoma. Hoy existe una mayor incidencia en el sexo masculino respecto al femenino, en proporción de 4 a 3 a nivel mundial, aunque hay países como China, donde existe una mayor diferencia (20 a 1).

La creciente tendencia de las mujeres jóvenes al tabaquismo hace temer que en un futuro próximo el Cáncer de Pulmón se convierta en la neoplasia maligna más frecuente en mujeres. El fenómeno sociológico de

la liberación femenina ha generado paradójicamente niveles elevados de estrés relacionados a la problemática socioeconómica y ha conducido a la mujer al tabaquismo.

Existen algunas diferencias epidemiológicas importantes entre los países subdesarrollados y desarrollados. Asimismo, entre hombres y mujeres. Así, en los países desarrollados en 80% de casos el Cáncer de Pulmón en mujeres se relaciona al tabaquismo, mientras que en los países en desarrollo el Cáncer de Pulmón no solo se relaciona al tabaquismo, sino también a otros factores, tal vez radón, asbesto, arsénico, humos de cocinas domésticas de fabricación casera, humos de parque automotor antiguo o tabaquismo pasivo.

Las mujeres exhiben mayor adicción al tabaco que los hombres. Su organismo metaboliza el tabaco en forma menos eficiente, son más susceptibles de contraer la enfermedad, aún con menores dosis de tabaco: adquieren la enfermedad en menor tiempo, sugiriendo que la carcinogénesis es más corta. El tipo histológico más frecuente es el Adenocarcinoma.

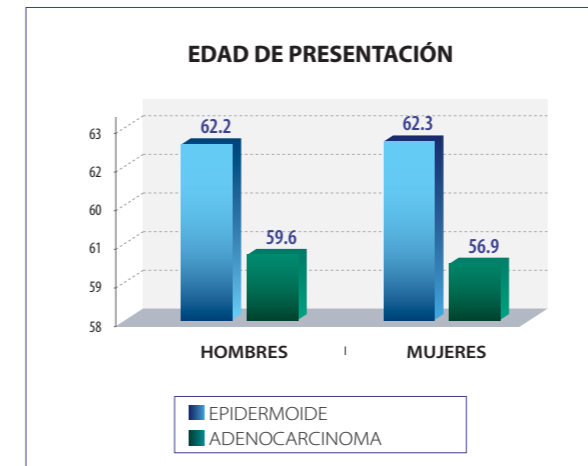
MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y correlacional en los pacientes con cáncer primario de pulmón, evaluados en el Hospital Nacional Carlos Seguí Escobedo de EsSalud, Arequipa, entre julio de 1997 y julio del 2001. Se incluyeron 107 casos de pacientes con diagnóstico histológico y/o citológico de cáncer primario de pulmón (epidermoide y Adenocarcinoma). Se evaluaron las siguientes variables: edad, grupo etéreo, sexo, tipo histológico, consumo de tabaco e índice de tabaquismo (grandes fumadores vs. pequeños fumadores). Se realizó un análisis descriptivo de las variables y una correlación entre las variables categóricas, usando la prueba de Chi cuadrado, considerando significativo un valor de $p < 0.05$. Se utilizó el método odds ratio para el cálculo de riesgo.

RESULTADOS

La edad promedio de pacientes con Carcinoma Epidermoide (62.2 en hombres y 62.3 en mujeres) es mayor que la edad de pacientes con Adenocarcinoma (59.6 en hombres y 56.9 en mujeres) (gráfico 1).

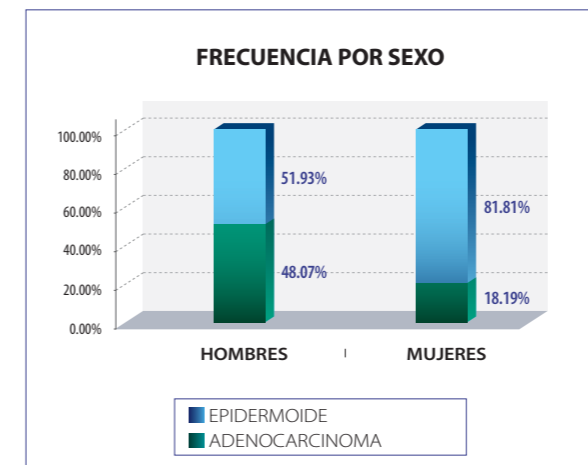
Gráfico 1. Edad en años



El grupo etéreo más importante en hombres es de 66 a 75 años, tanto para el Carcinoma Epidermoide (56.0%) como para el Adenocarcinoma (37.1%). El grupo etéreo más importante en mujeres corresponde al rango de 56 a 65 años, tanto para el Carcinoma Epidermoide (40%) como para el Adenocarcinoma (28.9%).

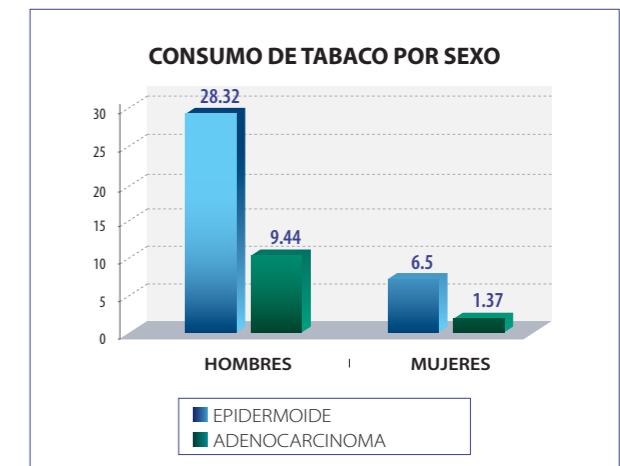
El Adenocarcinoma fue el tipo histológico más frecuente de cáncer primario de pulmón con una frecuencia de 67.4% vs. 32.6% del Carcinoma Epidermoide. El Adenocarcinoma fue el más frecuente en ambos sexos. En hombres la diferencia es de 51.9% a 48.0%, sin significancia estadística ($p > 0.05$), en mujeres la diferencia es de 81.8% a 18.1% y resulta estadísticamente significativa ($p < 0.05$) (gráfico 2).

Gráfico 2. Frecuencia por sexo



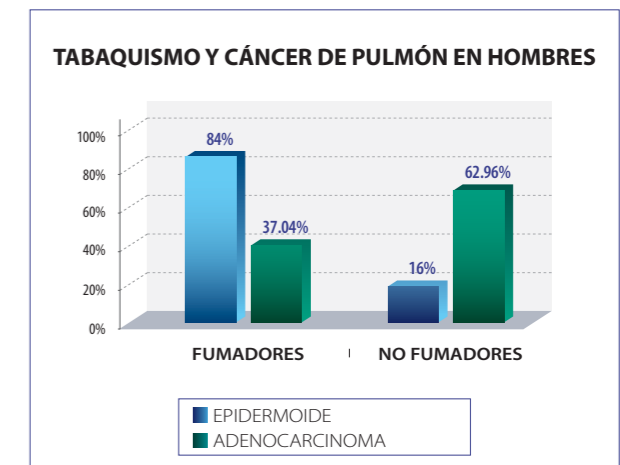
El consumo de tabaco (cajetillas por mes) es más elevado tanto en hombres (28.3 vs. 9.44) como en mujeres (6.5 vs. 1.37) al relacionarlo con el tipo histológico epidermoide vs. Adenocarcinoma, respectivamente (gráfico 3).

Gráfico 3. Consumo de tabaco según sexo (Expresa en cajetillas/mes)



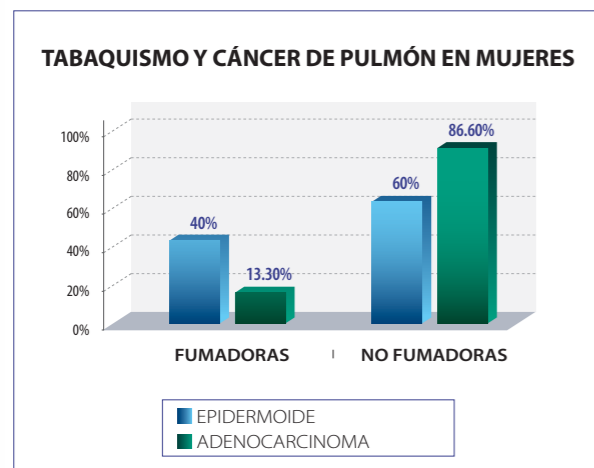
La posibilidad de un fumador masculino de contraer Carcinoma Epidermoide es 8.9 veces más alto que contraer un Adenocarcinoma. Los hombres que contrajeron Carcinoma Epidermoide son en su mayoría fumadores (84% vs. 16%); en cambio, los que contrajeron Adenocarcinoma son en su mayoría no fumadores (62.96% vs. 37%) (gráfico 4).

Gráfico 4. Tabaquismo y cáncer de pulmón en hombres



Las mujeres con Carcinoma Epidermoide, así como las que presentaron Adenocarcinoma, fueron en su mayoría no fumadoras (60% vs. 40% en el primer caso y 86% vs. 13% en el segundo caso). El riesgo de un fumador femenino de presentar un Carcinoma Epidermoide fue de 4.3 veces más alto que presentar un Adenocarcinoma (gráfico 5).

Gráfico 5. Tabaquismo y cáncer de pulmón en mujeres



En ambos sexos, el Adenocarcinoma es más frecuente, la diferencia es más importante en mujeres (odds Ratio 0.82 vs. 0.51). Los grandes fumadores (más de 25 cajetillas al mes tienen más riesgo de presentar Carcinoma Epidermoide que Adenocarcinoma, tanto en hombres (odds ratio 3.4 vs. 1.0) como en mujeres (odds ratio 0.5 vs. 0.3).

DISCUSIÓN

En este estudio solo incluimos dos tipos histológicos más frecuentes de Cáncer de Pulmón; el Adenocarcinoma y el Carcinoma Epidermoide. La edad promedio del Carcinoma Epidermoide, tanto en hombres como en mujeres (62.2 y 62.3 años) es mayor a la de pacientes con Adenocarcinoma (59.5 y 56.9 años, respectivamente). Esto coincide con la literatura. Pierce y Fiore y Harris y Zang reportan valores muy parecidos.

El grupo etéreo más afectado, tanto para Carcinoma Epidermoide como para Adenocarcinoma, en hombres y mujeres corresponde al rango de 66 a 75 años. Esto podría relacionarse a un estado inmunita-

rio deprimido o a la acumulación de diversas noxas por la edad.

El Adenocarcinoma es el tipo histológico más frecuente de cáncer primario de pulmón (67.4% vs. 32.6%) sobre el Carcinoma Epidermoide. Resultados similares han sido reportados por Kreyberg y Hoffman. Cuando se hace la comparación por sexo, se observa que la diferencia en incidencia a favor del Adenocarcinoma en hombres 51.9% vs. 48.0% no es significativa. En cambio, en mujeres la diferencia es notable (81.8% vs. 18.1%), por lo que estadísticamente resulta significativo ($p < 0.05$). Es posible que exista algún factor hormonal que explique esta diferencia, o tal vez pueda relacionarse al estilo de fumar.

El Carcinoma Epidermoide es más frecuente en hombres y mujeres, en individuos que consumen mayor número de cajetillas, este incremento de riesgo se puede observar en el odds ratio, pues se objetiva que los fumadores vs. los no fumadores tiene más posibilidades de presentar Carcinoma Epidermoide que Adenocarcinoma, en ambos sexos (8.9 veces más en hombres y 4.3 veces más en mujeres).

Se considera gran fumador a aquel que consume más de 25 cajetillas al mes y pequeño fumador al que presenta un menor consumo de cigarrillos. Tanto en hombres como mujeres, los grandes fumadores tienen más posibilidades de presentar Carcinoma Epidermoide antes que Adenocarcinoma. El odds ratio en varones fue de 4.3. En las pacientes de sexo femenino no se pudo realizar este test debido al número reducido de pacientes.

Con los datos presentados, se puede sugerir que las mujeres con una menor exposición al tabaco pueden desarrollar la enfermedad y que existe alguna otra variable no precisada que juega un rol importante en la carcinogénesis, pues la gran mayoría de mujeres son no fumadoras, solo 10 de un total de 55 pacientes. Entre las fumadoras una minoría son grandes fumadoras.

Considerando que el Adenocarcinoma tiene una tendencia a presentarse diez años antes que el Carcinoma Epidermoide, y que la mayoría de mujeres exhiben el patrón de Adenocarcinoma, podemos sugerir que la mujer adquiere la enfermedad en menor tiempo y que su carcinogénesis es más corta.

Consideramos que teniendo en cuenta el incremento en los niveles de tabaquismo femenino, el Cáncer de Pulmón podría alcanzar altos niveles de morbilidad y mortalidad en esta población.

CONCLUSIONES

1. El Adenocarcinoma es el tipo histológico más frecuente, con una tendencia a presentarse diez años antes que el Carcinoma Epidermoide y es más frecuente en mujeres.
2. La mujer necesita un menor consumo y tiempo de exposición al tabaco para desarrollar la enfermedad.

3. El Carcinoma Epidermoide se presenta en mayor frecuencia en hombres que en mujeres y es más frecuente en grandes fumadores.
4. La incidencia del cáncer pulmonar en la mujer es prácticamente igual a la del hombre.
5. Si no se adoptan medidas enérgicas en el ámbito educativo, el Cáncer de Pulmón será la neoplasia maligna más frecuente en mujeres en el futuro.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chollat-Traquet C. La mujer y el tabaco. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1993.
2. Amos A. Women and smoking. Br Med Bull 1997; 52:74-89.
3. Sasco AJ. World burden of tobacco related cancer. Lancet 1991; 338: 123-124.
4. Blot WJ, McLaughlin JK. Are women more susceptible to lung cancer? J Natl Cancer Inst. 2004;96:812-3.
5. Zang EA, Wynder EL. Differences in lung cancer risk between men and women: examination of the evidence. J Natl Cancer Inst. 1996;88:183-92.
6. Bain C, Feskanich D, Speizer FE, Thun M, Hertzmark E, Rosner BA, et al. Lung cancer rates in men and women with comparable histories of smoking. J Natl Cancer Inst. 2004;96:826-34.
7. Langhammer A, Johnsen R, Gulsvik A, Holmen TL, Bjerner L. Sex differences in lung vulnerability to tobacco smoking. Eur Respir J. 2003;21:1017-23.
8. Sasco AJ. Evolution of smoking among women in Europe, First European Symposium on Smoking and Pregnancy, 25-27 May 1998, Bremen.
9. Joossens L. La igualdad se va con el humo. Las mujeres y el tabaco en la Unión Europea. Bruselas: European Network for Smoking Prevention; 1999.
10. Amos A., Bostock C, Bostock Y. Women's magazines and tobacco in Europe. Lancet 1998; 786-787.
11. Stellman S, Muscat J, Hoffmann D, Wynder E. Impact of filter cigarette smoking on lung cancer histology. Prev Med 1997; 26: 451-456.
12. Joossens L. La igualdad se va con el humo. Las mujeres y el tabaco en la Unión Europea. Bruselas: EuropeanNetwork for Smoking Prevention, 1999.
13. Brigham J. The addiction model. En: Samet JM, Yoon S-Y, eds. Women and the tobacco epidemic. Challenges for the 21st century. Ginebra: World Health Organization, 2001;99-118.
14. E. Fernández, A. Schiaffino, M. Peris. Tabaquismo en mujeres: un problema de salud emergente. Enf Emerg 2001;3(4):184-190
15. Davila DG, Williams DE. Symposium on intrathoracic neoplasms (part I). The etiology of lung cancer. Mayo Clin Proc 1993;68:170-182.
16. Parkin DM. Trends in lung cancer incidence worldwide. Chest 1989; 96:55-75.

"Anatomy Lesson of Dr. Willem van der Meer", 1617. Michiel Jansz Miereveld.



Linfoma no Hodgkin Difuso de Células Grandes B, de Fenotipo no Centrogerminal, EBER (+), Primario Retroperitoneal en un paciente senil

Alex R. Capellino Gambetta¹

RESUMEN

Presentamos el caso de un paciente de 77 años, con el diagnóstico de Linfoma no Hodgkin Difuso de Células Grandes de estirpe B, Fenotipo no Centrogerminal, EBER (+) Primario Retroperitoneal en EC IIB con enfermedad Bulky. IPI 3/5 (Riesgo intermedio-alto).

Se trata de un paciente senil, sin antecedentes de comorbilidad de importancia ni inmunodeficiencia conocidos, con cuadro clínico agresivo, presencia de síntomas B e IPI intermedio-alto. Recibió tratamiento de poliquimioterapia con esquema CHOP al 75%, por el Zubrod y la hipoalbuminemia, con apoyo de factor estimulante de colonias. El paciente presentó una evolución tórpida y posteriormente falleció.

El presente caso forma parte de los Desórdenes Linfoproliferativos de Célula B asociados al virus Epstein Barr (VEB) relacionados a la edad, entidad reconocida recientemente por la clasificación de OMS. Por lo cual, nuevos esfuerzos orientados al mejor entendimiento y tratamiento de esta naciente patología son necesarios que se lleven a cabo.

Palabras clave:

EBER, Inmunosenescencia, Linfoma no Hodgkin.

ABSTRACT

We present the case of a 77 year-old patient, with the diagnosis of Primary Retroperitoneal C.S. IIB-Bulky, Diffuse Large B cell Non Hodgkin's Lymphoma, phenotype Non Germinal Center, EBER (+), IPI 3/5 (Intermediate High Risk).

The patient is an elderly man with no other diseases nor immunodeficiency, with B symptoms and intermediate-high IPI score, who received treatment with CHOP regimen at 75% of the dosage due to Zubrod status and hypoalbuminemia, with colony stimulating factor support, with torpid evolution and subsequent death of the patient.

This case is now included in age related Epstein Barr Virus (EBV) associated B cell lymphoproliferative disorder, of the WHO Classification. It is important to better understand this disease to improve the knowledge and treatment for it.

Key Words:

EBER, Inmunosenescence, Non Hodgkin's Lymphoma.

¹ Médico asistente de Oncología Médica, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

INTRODUCCIÓN

En el 2003, Oyama *et al.* describieron por primera vez un grupo de Desórdenes Linfoproliferativos de estirpe B, en pacientes inmunocompetentes (mayores de 60 años) asociados al Virus Epstein Barr (VEB) y los denominaron Desórdenes Linfoproliferativos de células B VEB (+) Senil. La morfología anátomo-patológica de estos casos mostraban un espectro amplio, que estribaba desde la proliferación polimórfica, algunas veces sugestivas de procesos reactivos, hasta linfomas de células grandes, asemejándose a estados linfoproliferativos asociados a inmunodeficiencias¹.

La principal característica de este nuevo subtipo de linfoma, reconocida recientemente por la clasificación de OMS², es la presencia del VEB en el linfocito B tumoral: este virus, a través de la codificación de proteínas virales, transforma a esta célula malignizándola. Se presume que tenga relación con el deterioro inmunológico derivado del proceso de envejecimiento¹⁻⁵.

A continuación se describe el caso clínico de un paciente anciano, sin antecedentes de inmunodeficiencia conocidos, con un cuadro clínico agresivo, quien recibió tratamiento de poliquimioterapia con esquema CHOP. Mantuvo una evolución tórpida, que concluye con el fallecimiento del paciente, cuya patología cumple los criterios establecidos para ser incluido en esta nueva clasificación.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 77 años, natural de Cajamarca, procedente de Lima, con antecedentes de litiasis renal y tratamiento de litotripsia hace 4 años.

El paciente ingresó con un tiempo de enfermedad de 4 meses aproximadamente, con un cuadro de inicio insidioso y curso progresivo, caracterizado por astenia, hiporexia y baja de peso (10 kilogramos aproximadamente). Refiere que 15 días antes de su ingreso presentó aumento de volumen de región inguinal izquierda, no doloroso; concomitantemente aumento de volumen de miembros inferiores. Esta sintomatología aumentó de intensidad. Por tal motivo es admitido en nuestra institución y fue hospitalizado para estudio y tratamiento.

Al examen clínico se evidenció paciente en regular estado general, regular estado de nutrición, regular estado de hidratación; ECOG PS: 3.

Sus signos vitales fueron: FC: 86/min, FR: 18/min, T°: 37 °C, PA: 110/70 mm/Hg.

Piel algo pálida y tibia con elasticidad conservada. El aparato respiratorio, cardiovascular y abdomen no presentaron anormalidades. Asimismo, la evaluación neurológica mostró características normales. En la región inguinal izquierda se palpó una adenopatía de aproximadamente 3x2 centímetros semidura, móvil, no adherida a planos profundos, no dolorosa, no ulcerada. Otra adenopatía en región inguinal derecha de aproximadamente 1 centímetro de similares características. El paciente presentó, además, aumento de volumen de ambos miembros inferiores, a predominio del izquierdo, con signo de fóvea (+) ++/+++.

Los exámenes hematológicos mostraron:

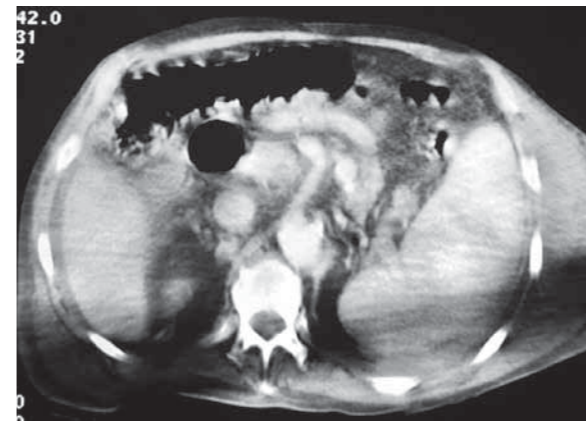
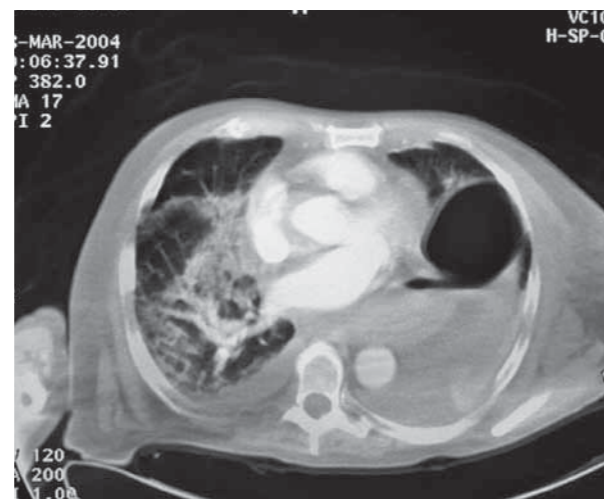
Hemograma. Leucocitos: 7,59/mm³ (neutrófilos: 5,91/mm³, linfocitos: 0,60/mm³, monocitos: 0,32/mm³), hemoglobina: 8,6 g/dl, plaquetas: 64000/mm³.

Bioquímico. Glucosa: 110 mg/dl, urea: 47 mg/dl, creatinina: 1,10 mg/dl, TGO: 42 U/l, TGP: 35 U/l, bilirrubina: BT: 0,9 mg/dL (B.D.: 0,45-B.I.: 0,45), DHL: 1 132 U/l, proteínas: PT: 5,33 - Alb: 2,22 - Glob: 3,11 g/dL, electrolitos: Na: 137 - K: 4,55 - Ca: 4,58 mEq/L.

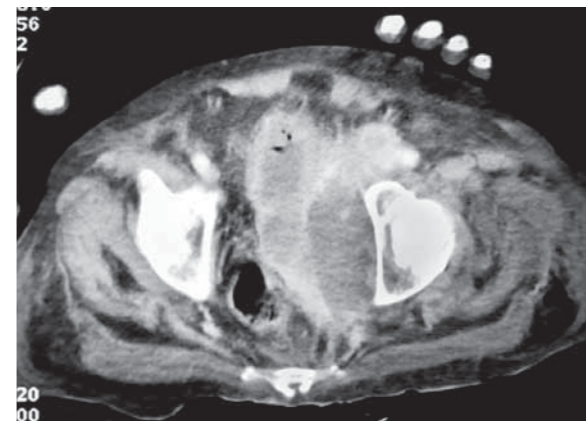
El paciente presentó un perfil de coagulación dentro de parámetros normales.

Los exámenes inmunológicos mostraron: Hepatitis: negativo, TORCH: negativo, Elisa HIV: negativo, HTLV 1 - 2: negativo.

Los exámenes radiológicos mostraron: TAC cerebro: sin alteraciones. TAC tórax, abdomen y pelvis: mostró un patrón intersticial incrementado. Derrame pleural bilateral a predominio izquierdo con atelectasia pasiva. Esplenomegalia homogénea de ángulos romos de DL: 154 mm. x DAP: 78 mm.



En el hipogastrio se observó una formación sólida hipocoica heterogénea irregular mamelonada de ubicación retroperitoneal de aproximadamente 15x12x7 cm de diámetro.



Se realizaron los siguientes procedimientos diagnósticos:

Toracocentesis de hemitórax izquierdo: Citología de líquido pleural: negativo para células neoplásicas.

Biopsia de médula ósea: mostró leve aumento de la celularidad de las tres series, pero libre de neoplasia maligna.

Biopsia por excéresis de tumoración inguinocrural izquierda: los hallazgos mostraron tumoración inguinocrural izquierda de 3x2 cm, friable.

Anatomía patológica: Linfoma no Hodgkin Difuso de Células Grandes B.

Inmunohistoquímica: CD20+, CD3-, CD30-, CD15-, CD10-, Bcl-6-, MUM-1+, Ciclina D1-, ALK-, PAK-5+, LMP-1+

Hibridación in situ cromogénica (CISH): EBER(+).

DIAGNÓSTICO

Linfoma no Hodgkin Difuso de Células Grandes de estirpe B, Fenotipo no Centrogerminal, EBER(+) Primario Retroperitoneal EC IIB – Bulky. IPI 3/5 (Riesgo intermedio-alto).

Diagnóstico diferencial

Debido a que el presente caso clínico tiene un diagnóstico confirmado y caracterizado por la determinante presencia del virus Epstein Barr (VEB) en la célula tumoral, el diagnóstico diferencial que nos planteamos es con aquellos Síndromes Linfoproliferativos de Inmunofenotipo B asociado al VEB, los cuales son descartados por sus características clínicas y anátomo-patológicas.

1. Linfoma de Hodgkin.
2. Linfoma de Burkitt.
3. Desórdenes Linfoproliferativos Post-trasplante.
4. Linfomas asociados al VIH.
5. Linfoma asociado a Píotórax.

EVOLUCIÓN

Realizado el diagnóstico, al paciente se le ofreció tratamiento de poliquimioterapia con el esquema CHOP al 75% por el Zubrod y la hipalbuminemia, además la administración de factor estimulante de colonias.

El paciente desarrolló un cuadro clínico agresivo, con mala evolución. Fue evaluado por la Unidad de Cuidados Intensivos, a los cinco días post quimioterapia, por presentar un cuadro clínico de shock séptico con foco respiratorio. El paciente fallece a los nueve días post quimioterapia, a pesar de recibir tratamiento con antibióticos y de soporte intenso.

DISCUSIÓN

En la última edición, la cuarta, de la Clasificación de Tumores de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en cuanto a la Patología y Genética de Tumores de Tejidos Hematopoyéticos y Linfoides, se reconoce por primera vez una nueva entidad, denominándola Des-

órdenes Linfoproliferativos de Célula B asociados a VEB relacionados a la Edad³. Es definida como una proliferación linfoide de células B VEB (+) que ocurre en pacientes mayores de 50 años y sin inmunodeficiencia conocida. Raros casos pueden ocurrir en pacientes jóvenes, sin embargo, la posibilidad de inmunodeficiencia debe ser fuertemente descartada.

En los países asiáticos, los LDCGBVEB (+) representan el 8%-10% del total de los LDCGB, entre los pacientes ancianos inmunocompetentes, con una ligera diferencia respecto a los países occidentales. La edad media de presentación es de 71 años (rango 45-92 años), con una relación hombre: mujer de 1,4:1.

Las células neoplásicas son usualmente positivas para CD20 y/o CD79a., con la presencia de célula Reed-Sternberg like (RS-like). Usualmente, CD10 y BCL6 son negativos, mientras que comúnmente MUM1 es positivo, lo cual según Hans y col., de acuerdo a su trabajo sobre la "Confirmación de la Clasificación Molecular de los Linfomas Difusos de Células Grandes B por Inmunoquímica", estaríamos frente más comúnmente a un inmunofenotipo No Centro Germinal. Además, las células grandes atípicas son LMP1 y EBNA-2 positivas en el 94% y 28%, respectivamente. Las células son variablemente CD30 positivas, pero son CD15 negativas⁵.

Además, presenta positividad del DNA viral en las células linfoides tumorales mediante la prueba de Hibridación In Situ para Epstein-Barr Virus RNA asociado a latencia (EBER), mediante técnica fluoroscópica o cromogénica.

Se presume que en la patogénesis de esta nueva entidad existe una estrecha relación con la presencia del virus Epstein Barr (VEB) en la célula tumoral linfoide y con el deterioro clínico o senescencia en la inmunidad derivada del proceso de envejecimiento, fenómeno conocido como inmunosenescencia.

El pronóstico de esta entidad es significativamente más pobre que los tumores VEB negativos. En el análisis multivariable, el IPI y el status VEB fueron factores pronósticos independientes^{3,17}. Además, en el análisis multivariable dos factores relacionados al huésped como la edad mayor a 70 años y la presencia de síntomas B, fueron variables estadísticamente significativas como factores pronóstico. Asimismo, la presencia de 0, 1 o 2 de estos factores de riesgo, conlleva a una supervivencia de aproximadamente 56, 25 y 9 meses respectivamente⁴.

No existe a la fecha un tratamiento estandarizado para esta nueva entidad. La inmunoterapia contra el VEB debería ser explorado para el tratamiento de esta enfermedad ya que la quimioterapia convencional de

combinación tiene un efecto limitado cuando se analizan las grandes series^{4,18}.

La posibilidad de trasplante de médula ósea para estos pacientes es difícil de considerar. Rituximab es una droga no citotóxica cuya eficacia ha sido demostrada en combinación del régimen CHOP en pacientes ancianos.

En la serie de Oyama *et al*, solo un caso fue documentado por recibir quimioterapia de combinación con Rituximab como tratamiento inicial con una buena evolución⁴.

CONCLUSIONES

El caso clínico que reportamos cumple con los criterios para ser incluido en este nuevo Desorden Linfoproliferativo, reconocido recientemente en la cuarta edición, 2008, de la Clasificación de Tumores de la Organización Mundial de la Salud, en cuanto a la Patología y Genética de los Tumores de Tejidos Hematopoyéticos y Linfoides, denominados Desorden Linfoproliferativo de Célula B, asociado al virus Epstein Barr, relacionado a la edad.

En la patogénesis de esta entidad es necesario un contexto similar a un cuadro de inmunodeficiencia, que permita al VEB codificar las proteínas virales, en pacientes ancianos inmunocompetentes. Este contexto es dado por el proceso de envejecimiento inmunológico, conocido como inmunosenescencia, que explicaría, en parte, el cuadro clínico y evolución desfavorable de esta patología, tal como se presentó en nuestro caso.

La edad avanzada, el curso clínico agresivo y las características anátomo-patológicas de este desorden Linfoproliferativo son claves para la sospecha de esta entidad en la práctica médica, donde el clínico y el anátomo-patólogo deben trabajar articuladamente.

La presencia de edad mayor de 70 años y síntomas B son para esta nueva entidad los índices pronósticos más confiables. Ni el Índice Pronóstico Internacional ni el subtipo histopatológico afectan el pronóstico. Nuestro paciente presentaba los dos factores pronósticos, lo que ciertamente contribuyó a su mala evolución.

Esta naciente entidad no responde al tratamiento convencional, por lo que nuevas terapias deben ser investigadas, como son el uso de antivirales contra el VEB, anticuerpos monoclonales y Rituximab principalmente.

Finalmente, para enfrentar a esta nueva entidad se debe tener presente su existencia, y a partir de este conocimiento mancomunado esfuerzos que orienten a una mejor supervivencia de nuestros pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Oyama T, Ichimura K, Suzuki R *et al*. Senile EBV+ B-Cell Lymphoproliferative Disorders. The American Journal of Surgical Pathology, 27(1): 16-26, 2003.
- Jaffe Elaine S, Lee Harris Nancy, Stein Harald, Vardiman James. EBV positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. World Health Organization Classification of Tumours. 4th edition, 2008; 243.
- Shimoyama Y, Oyama T, Asano N, *et al*. Senile Epstein-Barr Virus-Associated B-Cell Lymphoproliferative Disorders: a Mini Review. J. Clin. Esp. Hematopathol, Vol. 46, N° 1, Mar. 2006.
- Park S, Lee J, Hyeh Ko Y, *et al*. The Impact of the Epstein-Barr Virus Status on Clinical Outcome in Diffuse Large B Cell Lymphoma. Blood First Edition Paper, Mar. 2007.
- Oyama T, Yamamoto K, Asano N, *et al*. Age Related EBV-Associated B-Cell Lymphoproliferative Disorders Constitute a Distinct Clinicopathologic Group: A Study of 96 Patients. Clin Cancer Res 2007; 13(17), September 1, 2007.
- Hans C, Welsenburger D, Greiner T, *et al*. Confirmation of the Molecular Classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using tissue microarray. Blood 2004;103:275-82.
- Solidoro, A. Apuntes de Cancerología. Linfomas Malignos. Editorial Hozlo S.R.L. 2005. pág. 357.
- De Vita V, Hellman S, Rosenberg S. Cancer principles and practice of oncology. Lippincott Raven Publisher, Philadelphia, New York, 1996.
- Cortés Funés H, Díaz-Rubio E, *et al*. Oncología Médica. Libros Princeps, Madrid, España. 1999
- Thorley-Lawson D, Gross A. Persistence of the Epstein-Barr Virus and the Origins of Associated Lymphoma. NEJM 2004; 350: 1328-1337.
- Klein E, Kis L, Takahara M. Pathogenesis of Epstein Barr Virus (EBV) Carrying Lymphomas. Acta Microbiol Immunol Hung 2006; 53:441-457.
- Beltrán B, Morales D. Desorden Linfoproliferativo de Célula B asociado al Virus Epstein Barr y relacionado a la edad: Reporte de 9 casos y revisión de la literatura. Acta Méd. Peruana 2008;25:42-45.
- Thompson M, Kurzrock R. Epstein-Barr Virus and Cancer. Clinical Cancer Research 2004; 10:803-821.
- Cohen, J. Epstein-Barr Virus Infection. NEJM 2006;343:481-489.
- Kutok J.L, Wang F. Spectrum of Epstein-Barr Virus-Associated Diseases. Ann Rev Pathol 2006;1: 375-404.
- Iglesias M. Inmunosenescencia y Autoinmunidad. Reumatología 2003; 19:61-67.
- Shimoyama Y, Yamamoto K, Asano N, *et al*. Age-related Epstein-Barr virus-associated B-cell Lymphoproliferative disorders: Special references to lymphomas surrounding this newly recognized clinicopathologic disease. Cancer Sci 2008; 99:1085-91.
- Carbone a, Gloghini A, Giampietro D. EBV-Associated Lymphoproliferative Disorders: Classification and Treatment. Oncologist 2008; 13:577-85.
- Abeloff M, Armitage J, *et al*. Oncología Clínica. Linfoma no Hodgkiniano. Tercera edición. 2005. Pág. 3015-3076.
- Takegawa S, Jin Z, Nakayama T, *et al*. Expression of CCL17 and CCL22 by latent membrane protein 1-positive tumor cells in age-related Epstein-Barr virus-associated B-cell Lymphoproliferative disorder. Cancer Sci, 2008; 99:296-302.

ARTÍCULO DE REVISIÓN



"Doctor's Visit", 1858-62. Jan Steen.

Compromiso Leptomeníngeo en Cáncer de Mama: Opciones terapéuticas actuales

**Jule Vásquez Chávez¹, Fernando Suazo Casanova², Tatiana Vidaurre Rojas²,
Silvia Neciosup Delgado², Henry Gómez Moreno³.**

RESUMEN

El Cáncer de Mama sigue siendo una causa importante de muerte en mujeres en el mundo. En el Perú representa la segunda neoplasia más común en mujeres. El desarrollo de metástasis en el sistema nervioso central es una de las consecuencias más devastadoras de la progresión de la neoplasia. La carcinomatosis leptomeníngea ocurre en el 3.5% a 5% de los pacientes con Cánceres de Mama avanzado. Hay factores de riesgo para el desarrollo de la misma, como edad temprana al diagnóstico, metástasis pulmonar previa, Cáncer de Mama triple negativo, sobreexpresión de HER-2, entre otros. El cuadro clínico generalmente es multifocal y debe ir acompañado del hallazgo de células neoplá-

¹ Médico residente del tercer año de Medicina Oncológica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

² Médico asistente del Departamento de Medicina Oncológica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

³ Médico oncólogo, Director Ejecutivo de la Dirección de Medicina, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

cas en el líquido cefalorraquídeo, aunque esta tiene un nivel de sensibilidad bajo. Además se puede evidenciar hallazgos en resonancia magnética que nos orienten al diagnóstico. En los últimos 20 años las pacientes con Cáncer de Mama han experimentado un aumento en el tiempo de supervivencia, gracias al avance de los tratamientos sistémicos. Sin embargo, debido a esta causa existe un incremento en la incidencia de metástasis cerebrales, lo mismo que en la carcinomatosis leptomeníngea. Actualmente se tienen escasas opciones terapéuticas con poco impacto en el tiempo de supervivencia. El tratamiento se orienta más hacia buscar una adecuada calidad de vida. Aún faltan más estudios que respalden los buenos resultados de capecitabina, trastuzumab, lapatinib y ARA-C liposomal, encontrados en reportes aislados para definir un tratamiento estándar.

ABSTRACT

Breast cancer remains a major cause of death in women worldwide. In Peru it is second most common malignancy among women. The development of metastases in the central nervous system is one of the most devastating consequences of the progression of disease. Leptomeningeal carcinomatosis occurs in 3.5 to 5% of patients with advanced breast cancers, there are risk factors for developing it such as: early age at diagnosis, previous lung metastases, triple negative breast cancer, overexpression of HER-2, among others. The clinical picture is usually multifocal and must be accompanied by the presence of neoplastic cells in the cerebrospinal fluid, although this is an unusual finding. Magnetic resonance imaging findings can help in the diagnosis. In the past 20 years, breast cancer patients have experienced an increase in survival time, due to improvement in systemic treatments, however in relation to this there is an increasing incidence of brain metastases, and leptomeningeal carcinomatosis. Currently there are few treatment options with little impact on survival time, treatment being more oriented toward improving quality of life. We need more studies to support the success of capecitabine, trastuzumab, lapatinib and liposomal ARA-C are found in isolated reports to define a standard treatment.

INTRODUCCIÓN

El Cáncer de Mama sigue siendo una causa importante de muerte en mujeres en el mundo. En los Estados Unidos representó un estimado de 40.480 muertes en el 2008¹. En el Perú es la segunda neoplasia más común entre mujeres, con una incidencia de 34 x 100 000 habitantes².

El desarrollo de metástasis en el sistema nervioso central (SNC) es una de las consecuencias más devastadoras de la progresión de la neoplasia³. Un estudio realizado en necropsias ha determinado que las metástasis del SNC ocurren en aproximadamente del 10% al 20% de los pacientes con Cáncer de Mama metastásico⁴. La sobrevivencia de las pacientes con Cáncer de Mama se ha incrementado gracias al avance en los tratamientos sistémicos eficaces, como el empleo de trastuzumab, que junto al progreso en la tecnología para la detección de la enfermedad subclínica se han traducido en un aumento en la incidencia de metástasis cerebrales⁵.

La Carcinomatosis Leptomeningea (CL) ocurre en el 3,5 a 5% de los pacientes con Cánceres de Mama avanzado⁶. En series de necropsia se reportaron un promedio de 20% de CL^{7,8}. La metástasis cerebral con mayor frecuencia se produce después de que se han desarrollado otras metástasis viscerales, incluyendo los pulmones, el hígado y hueso⁹.

FACTORES DE RIESGO^{10,11,12,13}

Pacientes jóvenes al diagnóstico (< 40 años), sobreexpresión de HER-2, metástasis pulmonar, tumores triple negativo (receptores hormonales negativos, HER-2 negativo), compromiso ganglionar (≥ 4 ganglios positivos), grado histológico (GH 3), tamaño del tumor (> 2 cm), compromiso del plexo braquial.

CLÍNICA

En general, los pacientes presentan signos y síntomas neurológicos atribuibles a tres zonas del SNC: Los hemisferios cerebrales y el cerebelo, los nervios craneales y la médula espinal¹⁴.

Tabla 1. Incidencia de signos y síntomas de Carcinomatosis Leptomeningea¹⁴

Características clínicas	Frecuencia N°: 456 (%)
Parálisis de pares craneales	342 (75)
Signos cerebrales	301 (66)
Cefalea	301 (66)
Déficit de nervio espinal	273 (60)
Cambios mentales	205 (45)
Debilidad de piernas	200 (44)
Alteraciones de la marcha	150 (33)
Meningismo	95 (21)
Alteraciones sensitivas	95 (21)
Náuseas y vómitos	91 (20)
Signos cerebelares	73 (16)
Convulsiones	54 (12)
Mareos	41 (9)
Disfunción autonómica	4 (1)

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Se debe realizar una adecuada historia clínica, con un buen examen físico, buscando signos neurológicos. Estos se deben complementar con el estudio del líquido cefalo raquídeo (LCR) y con resonancia magnética nuclear.

Examen del LCR

El examen de laboratorio considerado la prueba de oro de CL es el hallazgo de células neoplásicas en LCR. La especificidad es muy alta y los falsos positivos son raros en revisión por expertos. En contraste, la sensibilidad está entre 80% y 95% y los falsos negativos representan un problema mayor. A la primera punción lumbar se tiene una sensibilidad de 50% al 70%, y a la tercera PL se tiene una positividad del 85% al 90% y más de 3 hasta el 98%. Sin embargo, esta puede ser persistentemente negativa hasta en el 20% de los casos a pesar de tener clínica y RMN compatibles con CL¹⁵.

Las anomalías incluyen: aumento de la presión inicial: > 20 cm de H₂O, incremento de leucocitos: > 4/mm³ (50% al 60%), elevación de las proteínas: > 50 mg/dl (80%), disminución de la glucosa: < 45 mg/dl

(30%). Estos hallazgos, aunque son sugerentes de CL, no son diagnósticos^{16,17}.

Evaluación del flujo de LCR

La circulación anormal del LCR se ha demostrado en el 30% al 70% de los pacientes con CL, con bloqueos que ocurren comúnmente en la base del cráneo, en el canal espinal, y sobre las convexidades cerebrales. Los pacientes con interrupción del flujo del LCR demostrado por ventriculografía con radionúclidos mostraron, en tres series clínicas, tener un tiempo de supervivencia más corta que aquellos con flujo normal de LCR¹⁸.

Los estudios con radionúclidos, utilizando DTPA (ácido penta-acético dietilentriamina) -indio¹¹¹ o albúmina macroagregada con Tecnecio⁹⁹, constituyen la técnica de elección para evaluar el flujo de la dinámica del LCR¹⁹.

Estudios radiográficos

La resonancia magnética nuclear con gadolinio (RM-Ga) es la técnica de elección para evaluar pacientes con sospecha de CL. Debido a que CL implica todo el tubo neural, se requiere imágenes de todo el SNC para su tratamiento posterior en secuencias ponderadas en T1, con y sin contraste, la cuales constituyen la norma del examen²⁰.

Aunque la RM es probablemente más sensible (76% a 87%) que una sola muestra de citología de LCR, es menos específica, porque los falsos positivos para citología de LCR son raros²⁰.

Tabla 2. Anormalidades en RMN con Gadolinio en pacientes con Carcinomatosis Leptomeningea²¹

Anormalidades en RMN	Frecuencia N: 67 (%)
Realce de contraste de Leptomeninges	53 (79)
Nódulos tumorales	9 (13)
Hidrocefalia secundaria	8 (12)
Metástasis cerebral coexistente con CL	8 (12)
Primera RMN normal	6 (9)

En resumen, la CL se diagnostica según los siguientes criterios:

Tabla 3. Diagnóstico de Carcinomatosis Leptomeningea²²

Citología positiva en LCR
o
RMN sugestiva de CL más cuadro clínico
más uno de los 3 valores siguientes:
• Proteína > 50 mg/dl
• Glucosa < 45 mg/dl
• Conteo celular > 4/mm ³

TRATAMIENTO

La evaluación del tratamiento de la CL se complica por la falta de un tratamiento estándar, la dificultad de determinar la respuesta al tratamiento (debido a la sensibilidad subóptima de los procedimientos diagnósticos), el hecho de que la mayoría de los pacientes morirán a causa de una enfermedad sistémica y el hecho de que la mayoría de los estudios son pequeños, no randomizados y retrospectivos.

Una vez realizado el diagnóstico se debe evaluar el estado general del paciente para determinar la agresividad del tratamiento de la CL. Se puede dividir a los pacientes en dos grupos según sus factores pronósticos.

Tabla 4. Categorías de pronóstico en pacientes con Carcinomatosis Leptomeningea²³

Mal pronóstico	Buen pronóstico
Karnofsky < 60	Karnofsky ≥ 60
Déficit neurológico importante, grave o múltiple	No déficit neurológico importante o déficit mínimo
Neoplasia sistémica extensa con pocas opciones de tratamiento	Enfermedad sistémica mínima
Enfermedad bulky del SNC	Opciones de tratamiento sistémico razonable si fuera necesario
Encefalopatía	

Pacientes con mal pronóstico

Los pacientes con mal pronóstico deben recibir radioterapia externa fraccionada a los sitios comprometidos y cuidados de soporte. Si el paciente logra estabilización o mejoría se debe considerar un tratamiento más agresivo.

Pacientes con buen pronóstico

En los pacientes con buen pronóstico los enfoques terapéuticos incluyen: 1) Radioterapia a los campos comprometidos (cerebral y/o axial), 2) Quimioterapia intratecal, 3) Quimioterapia sistémica, y 4) Cuidados de soporte.

Muchos pacientes se ubican entre estos dos grupos. En ese caso, el juicio clínico determinará cuán agresivo debe ser su tratamiento²³.

Radioterapia

La radioterapia se utiliza en el tratamiento de la CL para: a) paliación de los síntomas, tales como síndrome de cola de caballo, b) la reducción de enfermedad bulky, como la coexistencia de metástasis del parénquima cerebral, y c) la corrección de las anomalías del flujo del LCR demostrada por ventriculografía con radionúclidos. Los pacientes pueden tener síntomas significativos sin evidencia radiográfica de enfermedad bulky y seguir beneficiándose de la radiación.

Por ejemplo, los pacientes con dolor lumbar y debilidad en las piernas deben ser considerados para irradiación a la cola de caballo, y aquellos con neuropatías craneales se debe ofrecer RT holocraneal o a la base del cráneo²⁴.

Radioterapia para enfermedad bulky está indicada porque la quimioterapia intratecal está limitada a la difusión de 2-3 mm de penetración en los nódulos tumorales. Además, la irradiación al campo afectado puede corregir anomalías en el flujo del LCR, y esto se ha demostrado que mejora el resultado en los pacientes. Toda la irradiación del neuroeje raramente está indicada en el tratamiento de tumores sólidos (CL) porque se asocia a toxicidad sistémica significativa (mielosupresión y mucositis severa entre otras complicaciones)²⁵.

La dosis de RT focal fraccionada consiste en un esquema de dosis total de 20 Gy en 5 fracciones, 30 Gy en 10 fracciones o 40-42 Gy en 20-25 fracciones, mientras que la irradiación eje craneoespinal libera una dosis total de 24 Gy con boost de hasta 40 Gy en las zonas bulky²⁵.

Quimioterapia intratecal

La mayoría de los agentes quimioterápicos son solubles en agua y no atraviesan la barrera hemato-encefálica (BHE) en concentraciones óptimas y durante un tiempo suficiente para destruir las células malignas en las leptomeninges. Por el contrario, las concentraciones de LCR de cualquier agente son mucho más altos después de la administración intratecal de los niveles en LCR que se puede lograr mediante la infusión intravenosa del compuesto, por ejemplo, para que coincida con la concentración del LCR una dosis de 12 mg por vía intratecal, la dosis intravenosa de metotrexate debe ser > 33 g/m² en infusión de 24 horas²⁵.

La quimioterapia intratecal es el pilar del tratamiento. El análisis retrospectivo o la comparación con la serie histórica sugiere que la administración de la quimioterapia intratecal (IT) mejora el pronóstico de los pacientes con CL. Sin embargo, se observa que la mayoría de series excluyen a los pacientes que están demasiado enfermos para recibir tratamiento, que puede ser de hasta un tercio de los pacientes con CL^{16,23}.

La administración de la quimioterapia intratecal puede ser por punción lumbar o a través de un catéter intraventricular con reservorio subcutáneo (reservorio Omay), el cual tiene como ventaja que se realiza el procedimiento de administración sin dolor, la distribución en el LCR es uniforme y se ha demostrado una mayor supervivencia sobre todo en niños y entre las desventajas se encuentran las infecciones, oclusión, hemorragia entre el 8% y 12%. El reservorio Omay está indicado en los pacientes con buen pronóstico^{23,27}.

El Metotrexate Intratecal ha mostrado tasas de respuesta de 15% al 25% en tumores sólidos (incluyendo Cáncer de Mama) con tiempo de supervivencia media de 2 a 5 meses²⁴. El ARA-C, cuando fue empleado solo o en combinación con metotrexate, también mostró tasas de respuesta de 15% a 25% (en tumores sólidos), con tiempo de supervivencia media de 2-4 meses. Hasta el momento los datos compilados no han mostrado mayor beneficio de la terapia triple (Hidrocortisona, Metotrexate, ARA-C) vs. la terapia única. Aunque el trabajo de Kim³⁰ mostró beneficio de la terapia triple está no pudo ser reproducida en otros trabajos²⁵.

Entre los efectos adversos de la aplicación de metotrexate tenemos: la meningitis aséptica en menos de 5%, dolor lumbar, cefalea, náuseas, entre 10% y 25%. La leucoencefalopatía se puede ver en etapas iniciales como reacciones idiosincráticas al metotrexate o después de los 6 meses cuando la dosis acumulada a superado 140 mg, la cual se puede ver en el 30% y 35%

Tabla 5. Agentes quimioterápicos intratecales usados en Carcinomatosis Leptomenígea. Adaptado de Chamberlain *et al.*¹⁶

Drogas	Régimen de inducción	Régimen de consolidación	Régimen de mantenimiento
	Régimen bolo	Régimen bolo	Régimen bolo
Metotrexate convencional	10-15 mg 2 veces semanal (4 sem.)	10-15 mg 1 vez semana (4 sem.)	10-15 mg 1 al mes
Metotrexate altas dosis(*)	15 mg día 1-5 Cada 2 semanas con rescate de leucovorina		
Trastuzumab (*)	Dosis progresiva de 5-20 mg		
Citarabina (DepoCyt)	50 mg cada 2 semanas (total: 8 semanas)	50 mg cada 4 semanas (Total: 24 semanas)	
Thiotepa (*)	10 mg 2 veces a la semana (4 semanas)	10 mg 1 vez a la semana	10 mg 1 vez al mes

(*) Tratamientos en investigación

de casos, ésta se incrementa cuando el paciente recibió concomitantemente radioterapia holocraneal o espinal siendo observada en el 75% y 90%²⁵.

Quimioterapia sistémica

La quimioterapia intravenosa puede cruzar el LCR más de lo que se pensaba debido a la ruptura de la BHE debido a la infiltración maligna. Por otra parte, la neovasculatura carece de BHE³⁸.

La temozolamida es uno de los pocos agentes quimioterápicos que atraviesa fácilmente la BHE, produciendo en el LCR concentraciones sobre el 30% de las concentraciones plasmáticas. Una respuesta clínica del 19% se observó en pacientes con Cáncer de Mama con metástasis cerebrales tratados con temozolamida^{40,41}. Sin embargo, no hay estudios como agente único en Carcinomatosis Leptomenígea. La capecitabina en monoterapia ha demostrado tener una actividad limitada en series cortas de pacientes con Cáncer de Mama con metástasis en el SNC recurrente. Respuestas completas se han observado en pacientes que solo recibieron capecitabina monoterapia sin radioterapia o en recurrencia después de la radiación⁴². La combinación de capecitabina y la temozolamida

ha demostrado una buena respuesta en pacientes, así como la combinación de capecitabina-lapatinib en las pacientes con Cáncer de Mama con sobreexpresión de HER-2^{39,43}.

Cuidados de soporte

No todos los pacientes con Carcinomatosis Leptomenígea son candidatos para el tratamiento agresivo como ya se mencionó anteriormente. La mayoría de autores coinciden en que la terapia de modalidad combinada se debe ofrecer a los pacientes con una esperanza de vida de tres meses y una puntuación de escala de Karnofsky de 60%¹⁶.

Los cuidados de soporte se deben ofrecer a cada paciente, independientemente de si reciben o no tratamiento. Estas terapias incluyen anticonvulsivos (observados entre el 10% y 15% de los pacientes con CL), una analgesia adecuada con opioides, según sea necesario, así como los antidepresivos y los ansiolíticos si fueran necesarios.

Los corticoides tienen un uso limitado en la sintomatología neurológica relacionado a la neoplasia, pero puede ser útil para el edema vasogénico asociado con compromiso intraparenquimal o epidural¹⁶.

Tabla 6. Agentes quimioterápicos según por su capacidad de atravesar la barrera hemato-encefálica⁵³

Agente terapéutico	Penetración al LCR	Agente terapéutico	Penetración al LCR
NITROSUREAS		INHIBIDORES DE LA TOPOISOMERASA	
Carmustina	+++	Topotecan	+++
Lomustina	+++	Etopósido	+
AGENTES ALQUILANTES		ANTRACICLÍNAS	
Ciclofosfamida	No	Irinotecan	No
Dacarbazina	++	Doxorrubicina	No
Procarbazina	+++	Idarrubicina	No
Temozolamida	+++	CITOQUINAS	
ANTIMETABOLITOS		Interferón alfa	
Capecitabina	++	INHIBIDORES DE LA MITOSIS	
Citarabina	++	Vincristina	+
Gemcitabina	No	Vinorelbine	+
Hidroxiurea	+++	Paclitaxel	No
Metotrexate	++	Docetaxel	No
AGENTES DE PLATINO		AGENTES BLANCO DIRIGIDOS	
Carboplatino	+	Lapatinib	++
Cisplatino	+	Trastuzumab	+

CONCLUSIONES

En los últimos 20 años las pacientes con Cáncer de Mama han experimentado un aumento en el tiempo de supervivencia, gracias al avance de los tratamientos sistémicos. Sin embargo, debido a esta causa existe un incremento en la incidencia de metástasis cerebrales, lo

mismo que en la Carcinomatosis Leptomeningea. Actualmente se tienen escasas opciones terapéuticas con poco impacto en el tiempo de supervivencia, estando más orientado el tratamiento hacia buscar una adecuada calidad de vida. Aún faltan más estudios que respalden los buenos resultados de capecitabina, trastuzumab, lapatinib y ARA- C liposomal, encontrados en reportes aislados para definir un tratamiento estándar.

Tabla 7. Estudios clínicos-Reporte de casos

ESTUDIO	RÉGIMEN	N° de Pctes	RESPUESTA	COMENTARIOS
Gauthier <i>et al.</i> 2010 ²⁹	QT IT: MTX Thiotepa: 2da línea QT EV	91	TSM: 17 semanas	Dividir los pacientes en 3 subgrupos para el tratamiento según sus factores pronósticos.
Clatot <i>et al.</i> 2009 ²⁸	QT IT sola vs. QT EV.	24	Mejoría en el 96%. Respuesta citológica en el 46%. TSM: 175 días	El valor predictivo de la respuesta citológica necesita confirmaciones futuras. La respuesta citológica podría ayudar en el tratamiento con la QT IT.
Ferrario C <i>et al.</i> 2009 ³²	Trastuzumab-thiotepa IT 1	1	Tiempo libre de progresión: después de 2 años sigue sin progresión.	Buena respuesta a la combinación de estos 2 agentes, se debe realizar mayores estudios para validarlo.
Rudnicka <i>et al.</i> 2007 ²¹	QT IT 57 QT sistémica: 41 Radioterapia: 43 Combinada: 27	67	Respuesta clínica en el 76%. TSM: 18 semanas en los que respondieron. 6 semanas en los que no respondieron.	La quimioterapia EV mostró mejorar la supervivencia independientemente de la QT IT, quien también mostró un efecto positivo. La RT alivió los síntomas, pero es discutible si prolonga la supervivencia.
Carmona <i>et al.</i> 2007 ³¹	RT + capecitabina seguido por alta dosis de MTX	1	Tiempo libre de progresión: 6 m luego de RT y 3 m luego de MTX. Tiempo de supervivencia: 12 m.	Debe realizarse estudios fase I y II para validar este tratamiento
Stemmler <i>et al.</i> 2006 ⁴⁶	(HER-2 +++) Herceptin IT	1	Tiempo hasta la progresión: 11 meses	Los pacientes pueden beneficiarse de este tipo de terapia.
Boogerd <i>et al.</i> 2004 ³¹	QT IT (17) vs. No IT (18)	35	IT vs. No IT: mejoramiento o estabilización, 59% vs. 67%; Supervivencia media: 18.3 vs. 30.3 sem.	La QT sistémica + RT mostraron ser factibles. QT intraventricular asociada no mostró aumento de supervivencia, pero sí neurotoxicidad
Mustafa <i>et al.</i> 2003 ⁴⁹	Letrozole	1	Tiempo libre de progresión: 16 meses	Letrozole puede potencialmente ser beneficiosa en pacientes con cáncer de mama con carcinomatosis leptomeningea con hormonas y CerebB2 positivo
Rogers <i>et al.</i> 2003 ⁵⁰	Capecitabina	1	Tiempo libre de progresión 12 meses	Respuesta citológica, por neuroimagen y clínica.
Fizazi <i>et al.</i> 1996 ³³	QT IT: Metotrexate altas dosis + ácido folínico.	68	Mejoría neurológica: 41% Estabilización: 34% TSM: 14 semanas (MTX altas dosis) TSM: 7 sem (MTX convencional)	El régimen parece ser más eficaz que el tratamiento convencional
Boogerd <i>et al.</i> 1991 ¹⁵	44 T. intraventricular 14 no T. intraventricular	58	TSM: 12 semanas (en los que recibieron y no recibieron terapia intraventricular)	El valor exacto de la terapia intraventricular y la sistémica no ha sido determinado.

Abreviaturas:

QT: Quimioterapia IT: Intratecal EV: Endovenoso TSM: Tiempo de supervivencia media RT: Radioterapia

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, *et al.* Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008;58:71-96.
2. Ferlay J, Shin H.R, Bray F, *et al.* Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. (IARC). Section of Cancer Information.
3. Mayer M. A patient perspective on brain metastases in breast cancer. Clin Cancer Res 2007, 13:1623-1624.
4. Lin NU, Winer EP. Brain Metastases: The HER2 Paradigm. Clin Cancer Res 2007; 13:1648-1655.
5. Chamberlain MC, Kormanik PR. Carcinomatous meningitis secondary to breast cancer: predictors of response to combined modality therapy. J Neurooncol 1997, 35:55-64.
6. Shapiro WR, Posner JB, Ushio Y, *et al.* Treatment of meningeal neoplasms. Cancer Treat Rep 1977; 62:733.
7. Posner JB, Chernik, NL. Intracranial metastases from systemic cancer. Adv Neurol 1978; 19:579.
8. Taillibert S, Laigle-Donadey F, Chodkiewicz C, *et al.* Leptomeningeal metastases from solid malignancy: a review. J Neurooncol 2005, 75:85-99.
9. Weil RJ, Palmieri DC, Bronder JL, *et al.* Breast cancer metastasis to the central nervous system. Am J Pathol 2005, 167:913-920.
10. Slimane K. Risk factors for brain relapse in patients with metastatic breast cancer. Annals of Oncology 2004, 15: 1640-1644.
11. Gómez H, Cruz W, Pinto J, *et al.* Identificación de Pacientes con Cáncer de Mama en Riesgo de Metástasis al Sistema Nervioso Central. Revista SPOM 2009; 28-40.
12. Pestalozzi B, Zahrieh D, Price K, *et al.* Identifying breast cancer patients at risk for central nervous system (CNS) metastases in trials of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG). Annals of Oncology 2006, 17, 935-944.
13. Boogerd W, Augustinus A, Van der Sande J, *et al.* Meningeal Carcinomatosis in Breast Cancer. Prognostic Factors and Influence of Treatment. CANCER March 15 1991. Vol 67.
14. Pavlidis N. The diagnostic and therapeutic management of leptomeningeal carcinomatosis. Ann. Oncol. 2004 15 (Suppl. 4):285-291.
15. Glantz MJ, Cole BF, Glantz LK, *et al.* Cerebrospinal fluid cytology in patients with cancer: minimizing false-negative results. Cancer 1998; 82:733.
16. Chamberlain Marc. Neoplastic Meningitis. The Oncologist 2008; 13:967-977.
17. Kölmel HW. Cytology of neoplastic meningitis. J Neurooncol 1998;38:
18. Chamberlain MC. Comparative spine imaging in leptomeningeal metastases. J Neurooncol 1995; 23:233-238.
19. Chamberlain MC. Radioisotope CSF flow studies in leptomeningeal carcinomatosis. J Neurooncol 1998; 38:135-140.
20. Straathof CS; de Bruin HG; Dippel DW, *et al.* The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging and cerebrospinal fluid cytology in leptomeningeal metastasis. J Neurol 1999;246:810-4.
21. Rudnicka Halina, Nikinska Ana, Murawska Magdalena. Breast cancer leptomeningeal metastasis-the role of multimodality treatment. J Neurooncol 2007; 84: 57-62.
22. Brian H, Lawrence J. Current Therapeutic Options for Breast Cancer Central Nervous System Metastases. Current Treatment Options in Oncology 2008; 9: 41-50.
23. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Central Nervous System Cancers, version 1. 2010.
24. DeAngelis LM. Current diagnosis and treatment of leptomeningeal metastasis. J Neurooncol 1998;38:245-252.
25. Pentheroudakis G, Pavlidis N. Management of leptomeningeal Malignancy. Expert Opin. Pharmacother 2005; 6; 115-1125.
26. Wasserstrom WR, Glass JP, Posner JB. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors: Experience with 90 patients. Cancer 1982; 49:759-772. 121-125.
27. Lishner M, Perrin RG, Feld R, *et al.* Complications associated with Ommaya reservoirs in patients with cancer. Arch. Int. Med. 1990,150:173-176.
28. Clatot F, Philippin G, *et al.* Clinical improvement and survival in breast cancer leptomeningeal metastasis correlate with the cytologic response to intrathecal chemotherapy. J Neurooncol 2009; 95:421-426.
29. Gauthier H, Guillaume M. Survival of breast cancer patients with meningeal carcinomatosis. Ann. Onc. April 29, 2010.
30. Kim D, Lee K, Yun T, *et al.* Comparison of Intrathecal Chemotherapy for Leptomeningeal Carcinomatosis of a Solid Tumor: Methotrexate Alone Versus Methotrexate in Combination with Cytosine Arabinoside and Hydrocortisone. Jpn J Clin Oncol 2003;33:608-612.
31. Boogerd, W, van den Bent MJ, Koehler, PJ, *et al.* The relevance of intraventricular chemotherapy for leptomeningeal metastasis in breast cancer: a randomised study. Eur J Cancer 2004; 40:2726.
32. Cheng X, Hung M. Breast cancer brain metastases. Cancer Metastasis Rev 2007, 26:635-643.
33. Fizazi K, Asselain B, Vincen-Salomon A, *et al.* Meningeal Carcinomatosis in patients with breast carcinoma: clinical features, prognostic factors, and results of a high-dose intrathecal methotrexate regimen. CANCER April 1, 1996.
34. Sampathkumar. N.S, Sambasivaiah K, Naga S, *et al.* Triple Negative Breast Cancer with Isolated Leptomeningeal Metastasis. Indian journal of medical & Paediatric oncology 2008.
35. Park I., Ro J, Lee K, *et al.* Trastuzumab treatment beyond brain progression in HER2-positive metastatic breast cancer. Annals of Oncology 2009 20: 56-62.
36. Rakesh R, Minesh P. Targeted Therapy for Brain Metastases: Improving the therapeutic ratio. Clin Cancer Res 2007.
37. Dawood S, Broglio K, Esteva F, *et al.* Survival among women with triple receptor-negative breast cancer and brain metastases. Annals of Oncology 2009, 20: 621-627.
38. Chang E, Lo S. Diagnosis and Management of Central Nervous System Metastases from Breast Cancer. The Oncologist 2003; 8398-8410.
39. Gomez H, Doval D, Chavez M, *et al.* Efficacy and Safety of Lapatinib As First-Line Therapy for ErbB2-Amplified Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol 2008, 26:2999-3005.
40. Stupp R, Gander M, Leyvraz S, *et al.* Current and future developments in the use of temozolomide for the treatment of brain tumours. Lancet Oncol 2001; 2:552-560.
41. Sinea S, Landonio G, Baietta E, *et al.* Multicenter phase II study of temozolomide therapy for brain metastasis in patients with malignant melanoma, breast cancer, and non-small cell lung cancer. ASCO 2003, Abstract 407.
42. Ekenel M, Hormigo AM, Peak S, *et al.*: Capecitabine therapy of central nervous system metastases from breast cancer. J Neurooncol 2007, 85:223-227.
43. Rivera E, Meyers C, Groves M, *et al.* Phase I study of capecitabine in combination with temozolomide in the treatment of patients with brain metastases from breast carcinoma. Cancer 2006, 107:1348-1354.
44. Lassman AB, Abrey LE, Shah GD, *et al.* Systemic high-dose intravenous methotrexate for central nervous system metastases. J Neurooncol 2006, 78:255-260.
45. Niwinska, A. *et al.* Breast cancer subtypes and response to systemic treatment after whole-brain radiotherapy in patients with brain metastases Cancer 2010. © 2010 American Cancer Society.
46. Stemmler H. J, Schmitt, N, *et al.* Application of intrathecal trastuzumab (Herceptin™) for treatment of meningeal carcinomatosis in HER2-overexpressing metastatic breast cancer. Oncology reports 2006, 15: 1373-1377.
47. Christos Kosmas, Nikolaos A. Malamos N, *et al.* Isolated Leptomeningeal Carcinomatosis (Carcinomatous Meningitis) after Taxane-Induced Major Remission in Patients with Advanced Breast Cancer. Oncology 2002;63: 6-15.
48. Pestalozzi BC and Brignoli S: Trastuzumab in CSF. J Clin Oncol 18: 2349-2351, 2000.
49. Mustafa Ozdogan, Mustafa Samur, Hakan S. *et al.* Durable Remission of Leptomeningeal Metastasis of Breast Cancer with Letrozole: a Case Report and Implications of Biomarkers on Treatment Selection. Jpn J Clin Oncol 2003; 33, 229-231.
50. Rogers Lisa R, Remer Sandra E, and Tejwani Sheela. Durable response of breast cancer leptomeningeal metastasis to capecitabine monotherapy. Neuro-Oncology 2004. 6, 63-64.
51. Carmona-Bayonas A. Concurrent radiotherapy and capecitabine, followed by high-dose methotrexate consolidation, provided effective palliation in a patient with Leptomeningeal metastases from breast cancer. Ann Oncol. 2007; 18:199-200.
52. Ferrario C, Davidson A, Bouganim N, *et al.* Intrathecal trastuzumab and thiotepa for leptomeningeal spread of breast cancer. Annals of Oncology. Volume 20, April 2009.
53. Chang J, Robins I, Metha M. Therapeutic Advances in the Treatment of Brain Metastases. Clinical Advances in Hematology & Oncology January 2007, Volume 5, Issue 1.
54. Berg SL, Chamberlain MC: Systemic chemotherapy, intrathecal chemotherapy and symptom management in the treatment of leptomeningeal metastasis. Curr. Oncol. Rep. 2003; 5:29-40.

"Self-Portrait with Doctor Arrieta", 1820. Francisco de Goya y Lucientes.



Sarcoma Primario de Hígado: Reporte de un caso en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN)

Paola Montenegro Beltrán¹, Eloy Ruiz Figueroa², Rolig Aliaga Chávez³,
Luis Casanova Márquez¹, Franco Doimi García⁴.

RESUMEN

Caso de una paciente de 34 años diagnosticada de una entidad rara, Sarcoma Primario Hepático, que recibió tratamiento preoperatorio con quimioterapia en base a antraciclínicos, luego de la cual pudo tener una resección quirúrgica completa.

ABSTRACT

Case report about a 34 year old woman with a rare disease, primary sarcoma of the liver, who received preoperative treatment with anthracyclines, after which the patient had a complete surgical resection.

¹ Médico asistente del Departamento de Medicina Oncológica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
² Médico asistente del Departamento de Cirugía de Abdomen, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
³ Médico asistente del Servicio de Oncología Médica, Hospital Nacional Arzobispo Loayza.
⁴ Médico asistente del Departamento de Patología, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

INTRODUCCIÓN

Los sarcomas primarios de localización hepática en el adulto constituyen un grupo de tumores excepcionales, con una incidencia reportada entre un 0.1%-1%, de todos los tumores hepáticos malignos del adulto. La edad media de presentación se encuentra entre la cuarta y quinta década de vida, con un rango de edades de presentación entre los 22 y 77 años.

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 34 años, natural y procedente de Lima, sin antecedentes médicos ni quirúrgicos de importancia. Acudió con un tiempo de enfermedad de 15 días caracterizado por: dolor abdominal en cuadrante superior izquierdo y distensión abdominal, por lo que fue evaluada en otra institución, donde se le realizó una endoscopia alta y se observó: duodenitis erosiva y compresión gástrica. La ecografía abdominal mostró una tumoración hepática de aspecto mixta; la tomografía abdominal computarizada mostró un probable hemangioma vs. hepatocarcinoma por lo que es referida a nuestra institución.

Al examen clínico se evidencia que la paciente tuvo un estado de performance ECOG 1, en el abdomen se palpó un hígado a 12 centímetros por debajo de reborde costal. No se palparon otras tumoraciones y el resto del examen fue no contributivo.

Figura 1

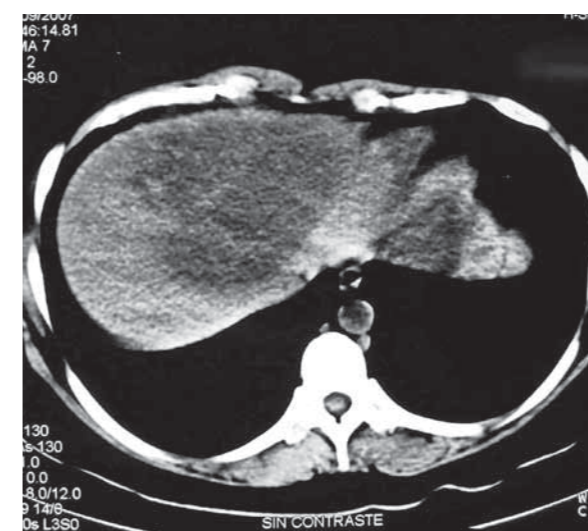
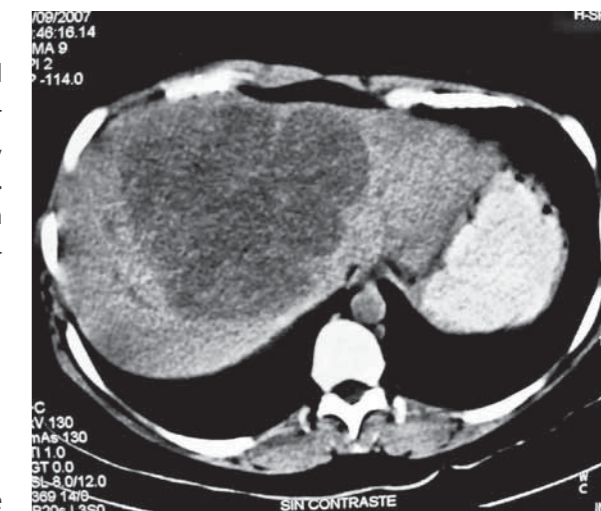


Figura 2



La paciente fue sometida a estudios complementarios: la TAC helicoidal mostró una extensa lesión sólida hipodensa de contornos ovalados bien definidos de 14x16x11 cm, que comprometía los segmentos IV A y B, segmento I, que se extendía hacia la cavidad abdominal, desplazando en sentido medial la cabeza del páncreas. La lesión captó la sustancia de contraste en forma periférica y en el control tardío se observó una leve captación. La lesión comprimía la vena porta y sus ramas, sin llegar a infiltrarlos. No se observaron lesiones satélites, sin dilatación de vías biliares intra-hepáticas, (figuras 1,2). No se observaron adenopatías retroperitoneales, el resto de órganos intraabdominales son de aspectos tomográficos normales. No se observó líquido libre en cavidad. Las bases pulmonares fueron de transparencia y densidad normal. La conclusión fue: hallazgos tomográficos en relación a neoplasia maligna hepática en los segmentos IVA, IVB y I, sin lesiones a distancia.

La radiografía de tórax mostró la ausencia de lesiones secundarias a nivel pulmonar.

Los valores de laboratorio fueron: hemoglobina: 11.4G/L, leucocitos: 6470 con 67% de segmentados, plaquetas: 398,000, tiempo de protombina: 14.1/88%, INR: 1.09, creatinina: 46 umol/L, albúmina: 36 G/L, bilirrubina total: 19 umol/L, bilirrubina directa: 11 umol/L, bilirrubina indirecta: 8 umol/L, fosfatasa alcalina: 521 U/L, TGP: 56 u/L, TGO: 63 U/L, deshidrogenada láctica: 988 U/L. El resto de los exámenes realizado no fue contributivo.

Se realizaron estudios de marcadores tumorales: AFP: 2 ng/ml, CEA: 0,9 ng/ml.

Con todos estos hallazgos se realizó una biopsia guiada por ecografía. El informe anátomo-patológico fue: Neoplasia Maligna Fusocelular Indiferenciada.

La inmunohistoquímica mostró las siguientes características: vimentina: focalmente positivo, panqueratina: focalmente positivo, CK-7: negativo, desmina: negativo, actina: negativo, S-100: negativo, Cd31: focalmente positivo.

En vista de su condición de inoperabilidad se inició el tratamiento neoadyuvante con quimioterapia con Ifosfamida (2gr/m² por 5 días), doxorubicina (20 mg/m² por 3 días). Después del primer curso la paciente presentó neutropenia febril grado IV, lo que motivó el uso de antibioticoterapia de amplio espectro con evolución favorable.

Luego del primer curso de quimioterapia se realizó una tomografía abdominal que mostró respuesta parcial. Se observó una lesión hipodensa de 5 cm, localizada en el segmento IVA, con pequeño nivel hidroaéreo en su interior (figuras 3,4). La paciente continuó con quimioterapia con ciclofosfamida (600mg/m²), doxorubicina (60 mg/m²). En otra institución completó 4 cursos de este régimen.

Figura 3

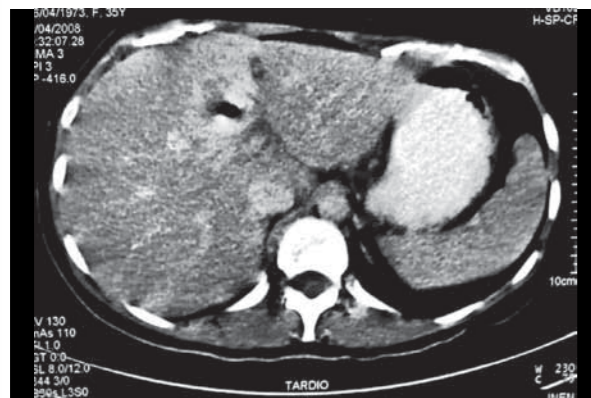
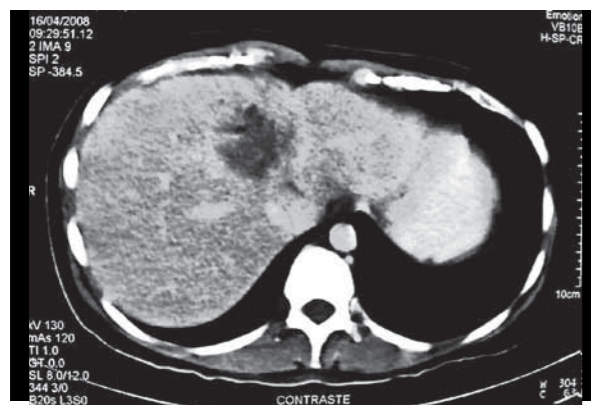


Figura 4



Posteriormente se decidió operar a la paciente. Se realizó una laparotomía exploratoria, liberación de adherencias, hepatectomía izquierda, colecistectomía mixta, rafia de duodeno más parche de Graham, maniobra de Pringle 25 minutos, hemipringle izquierdo, rafia de supra hepática derecha, abordaje anterior convencional. El informe anátomo-patológico, luego de la cirugía, confirmó el diagnóstico inicial. La resección fue completa, sin dejar enfermedad residual.

La paciente se encuentra en observación, con enfermedad controlada.

DISCUSIÓN

El sarcoma primario hepático es una neoplasia inusual, que corresponde a menos del 1% de las neoplasias hepáticas. Por tal motivo, la información acerca del tratamiento, pronóstico y evolución depende fundamentalmente del reporte de casos, como el publicado por el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center¹, que evaluó 30 casos de Sarcoma Hepáticos Primarios diagnosticados entre 1981 y 2004, en comparación con 331 pacientes con metástasis hepáticas de sarcoma.

En este estudio se identificaron tres tipos de pacientes: los sometidos a resección completa del tumor (R0), aquellos pacientes con resección incompleta y los pacientes con hemangioendelioma epiteliode, quienes fueron manejados de forma conservadora por ser considerado este subtipo una enfermedad difusa e indolente. La sobrevida mayor de tres años fue posible solamente para los pacientes sometidos a resección R0, excepto para los pacientes con hemangioendelioma epiteliode. Los resultados muestran la importancia de una resección completa en este tipo de pacientes. La resección hepática mostró ser segura con un aceptable rango de complicaciones. Los factores pronósticos más importantes con impacto en la sobrevida fueron la edad, resección completa del tumor, lo cual coincidió con los sarcomas de otras localizaciones, no obstante, el grado no mostró implicancia pronóstica en este trabajo, que fue limitado por el número pequeño de pacientes^{2,3,4}.

Otro reporte de casos presentado por Poggio y colaboradores³, que incluyeron 20 pacientes diagnosticados de sarcomas hepáticos primarios entre 23 y 80 años, los cuales fueron sometidos a cirugía primaria hepática (19 casos) y 1 paciente a trasplante hepático ortotópico. En este reporte se encontró un subtipo

histológico más frecuente: el leiomiomasarcoma (5 de 20 pacientes), seguido por tumor fibroso solitario maligno (4 pacientes) y el hemangioendelioma epiteliode (3 pacientes). En su mayoría, los pacientes fueron de alto grado (70%) y el 30% restante, de bajo grado. La recurrencia se presentó en el 65% de los casos y mayoritariamente fue a distancia, seguida por recurrencia intrahepática, principalmente en el lecho operatorio. El grado histológico fue el único factor asociado a la sobrevida (P = 0.03). La sobrevida a 5 años de los pacientes completamente resecados con alto grado histológico fue de 18% (95% CI 1 5-62) comparado con 80% (52-100) en los pacientes con bajo grado. Este trabajo resalta la importancia de la cirugía en el tratamiento de los sarcomas hepáticos; sin embargo, se requiere un tratamiento adyuvante adecuado especialmente en los pacientes de alto grado.

Los reportes de otros estudios muestran que los angiosarcomas son de mal pronóstico, en su contraparte los sarcomas embrionarios tienen mejor pronóstico a 5 años con sobrevidas hasta del 80% a 5 años^{5,6}.

Asimismo, se han descrito lesiones con un comportamiento más indolente como el hemangioendelioma epiteliode, una neoplasia vascular que usualmente compromete el hígado, el pulmón o el hueso y que puede ser considerado como un angiosarcoma de bajo grado, con manejo conservador. Estos pacientes pueden llegar a tener sobrevidas a 5 años de hasta 67%^{7,8,9}. También se pueden presentar los carcinosarcomas, que son tumores fundamentalmente epiteliales en los cuales los elementos sarcomatoides están en vías de diferenciación y en muchas series son considerados separadamente^{10,11}, el pronóstico de estos pacientes es pobre.

Nuestro caso fue catalogado como un sarcoma pobremente diferenciado de alto grado que no pudo ser inicialmente operado, recibiendo tratamiento neoadyuvante con buena respuesta, que luego de un primer curso de tratamiento permitió realizarse una resección completa de la lesión hepática, enfatizándose la importancia de la quimioterapia en los pacientes inoperables al diagnóstico.

Nuestra paciente no recibió radioterapia como es usual en los sarcomas de extremidades, ya que su rol en sarcoma hepático no ha sido estudiado y está contraindicado debido a su potencial toxicidad. Aunque los datos de estudios randomizados muestran que la radioterapia disminuye la recurrencia local, no mejoran la sobrevida en los sarcomas de extremidades^{12,13}.

Por otro lado, el tratamiento con quimioterapia adyuvante mejora la sobrevida en los sarcomas de partes blandas, aunque un meta análisis demostró solo un pequeño beneficio¹⁴. Sin embargo, la quimioterapia sola, sin cirugía, es excepcionalmente curativa¹⁵ y aunque solo se cuenta con reporte de casos de los sarcomas primarios hepáticos, en estos se puede ver la alta tasa de recurrencias de enfermedad local y a distancia. Ello nos hace pensar que en sarcomas hepáticos la quimioterapia adyuvante podría jugar un rol muy importante especialmente en el de los sarcomas de alto grado y embrionarios, pero esto no ha sido completamente establecido¹⁶. En el presente caso, la paciente no inició tratamiento adyuvante por una decisión personal.

En conclusión, el pronóstico de los sarcomas hepáticos depende fundamentalmente de la histología del tumor, el grado y del tipo de resección realizada. La quimioterapia parece tener un rol fundamental, pero requiere mayores estudios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Jurgen Weitz, and col. Management of Primary Liver Sarcomas. *CANCER* April 1, 2007; 109:1301-1396.
- Kattan MW, Leung DH, Brennan MF. Postoperative nomogram for 12-year sarcoma specific death. *J Clin Oncol.* 2002; 20:791-796.
- Poggio JL, Nagorney DM, Nascimento AG, *et al.* Surgical treatment of adult primary hepatic sarcoma. *Br J Surg.* 2000; 87:1500-1505.
- Lewis JJ, Leung D, Woodruff JM, Brennan MF. Retroperitoneal soft-tissue sarcoma. *Ann Surg.* 1998; 228:355-365.
- Stocker JT, Ishak KG. Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver. *Cancer.* 1978;42:336-348.
- Johnson J, White J, Thompson A. Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver in adults. *Am Surg.* 1995; 61:285-287.
- Ishak KG, Sesterhenn IA, Goodman MZD, Rabin L, Strohmeyer FW. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver. A clinicopathologic and follow-up study of 32 cases. *Hum Pathol.* 1984; 15:839-852.
- Makhlouf HR, Ishak KG, Goodman ZD. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: a clinicopathologic study of 137 cases. *Cancer.* 1999; 85:562-582.
- Mehrabi A, Kashfi A, Schemmer P, *et al.* Surgical treatment of primary hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Transplantation.* 2005; 80:109-112.
- Freeman AJ, Bullpitt P, Keogh GW. Primary hepatic carcinosarcoma. *ANZ J Surg.* 2004; 74:1021-1023.
- Nomura K, Aizawa S, Ushigome S. Carcinosarcoma of the liver. *Arch Pathol Lab Med.* 2000; 124:888-890.
- Pisters PWT, Harrison LB, Leung DH, Woodruff J, Casper ES, Brennan MF. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy on soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol.* 1996; 14:859-868.
- Yang JC, Chang AE, Baker AR, *et al.* Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol.* 1998; 16:197-203.
- Tierney JF, Steward LA, Parmar MKB. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Lancet.* 1997;350:1647-1654.
- Blay JY, van Glabbeke M, Verweij J, *et al.* Advanced soft tissue sarcoma: a disease that is potentially curable for a subset of patients treated with chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2003; 39:64-69.
- Siehl JM, Thiel E, Schmittl A, *et al.* Ifosfamide/liposomal daunorubicin is a well tolerated and active first-line chemotherapy regimen for advanced soft tissue sarcoma. *Cancer.* 2005; 104:611-617.

SOCIEDAD PERUANA DE ONCOLOGÍA MÉDICA PROGRAMA DE ACTIVIDADES 2010

<p>28 ENERO SIMPOSIO: MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS Y BIOSIMILARES</p> <p>Moderador: Dr. Luis Riva Gonzáles Invitados: Dr. Thomas Schreitmüller (Suiza) Dra. Vilma Turner (Panamá)</p>	<p>21 JULIO SIMPOSIO: CÓMO TRATAR EL DOLOR Hasta dónde hemos llegado en el cuidado de nuestros pacientes. Experiencias Nacionales... ¿Hacia dónde vamos?</p> <p>Moderador: Dr. Víctor Castro Oliden Invitados: Dra. Elsa Bañón Gómez Dra. María Berenguel Cook Dra. Ruth Huaranga Leiva Dr. Luis Vera Valdivia Dr. Fernando Calderón Higginson</p>
<p>22 ABRIL SIMPOSIO: GUÍAS CLÍNICAS: PRESENTE Y FUTURO EN LATINOAMÉRICA</p> <p>Moderador: Dr. Felipe Rodríguez Larraín Invitado: Dr. Mohammab Jahanzeb (EE. UU.)</p>	<p>25 y 28 AGOSTO VII CONGRESO PERUANO DE ONCOLOGÍA MÉDICA: HACIA LA ONCOLOGÍA PERSONALIZADA Cusco, Perú</p>
<p>25 MAYO SIMPOSIO: AVANCES EN EL TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER RENAL</p> <p>Moderador: Dra. Silvia Neciosup Delgado Invitada: Dra. Pamela Salman Boghikian (Chile)</p>	<p>25 y 26 SETIEMBRE BEST OF ASCO Swissôtel, Lima, Perú</p>
	<p>OCTUBRE SIMPOSIO: CÁNCER DE PRÓSTATA</p>

INCORPORACIÓN DE NUEVOS MIEMBROS A LA SPOM

Como cada año continuamos incorporando nuevos miembros a nuestra Sociedad. En esta ocasión, nos satisface de modo especial contar con cinco nuevos asociados en las ciudades de Arequipa y Chiclayo.

En la presente edición de nuestra revista queremos reiterarles la bienvenida a la Sociedad Peruana de Oncología Médica.

Arequipa

Dr. Renzo Álvarez
Dra. Diana Aleman Polanco
Dra. Sally Corrales

Chiclayo

Dr. Paul Galván
Dr. Frank Ruiz Yesan

September 25 - 26, 2010

SWISSÔTEL LIMA
Vía Central 150, San Isidro
Lima - Peru

Best of ASCO® in Peru

SOCIEDAD PERUANA DE ONCOLOGIA MEDICA'S
BEST OF ASCO CONFERENCE,
A PROGRAM LICENSED BY THE
AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY

SPEAKERS

- Joseph Sparano M.D. (USA)
Montefiore Medical Center
- Franco Muggia M.D. (USA)
NYU Langone Medical Center
- Eduardo Cazap M.D. (Argentina)
President SLACOM - President elect UICC
- Martín Tallman M.D. (USA)
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of
Northwestern University
- Peter O'Dwyer M.D. (USA)
Abramson Cancer Center of the University of
Pennsylvania
- Kathy Miller M.D. (USA)
Melvin and Bren Simon Cancer Center
Indiana University
- Joan Shiller M.D. (USA)
Simmons Comprehensive Cancer Center.

Information: Psje. Pablo Luna N° 104, San Borja Sur 949, of. 702, San Borja.
Telephone: 225-9203 / 9-9793-0727. Mail: spom@spomedica.org

Cost: Medical S/. 200.00
Other professionals S/. 100.00

REGISTER NOW AT www.spom.org.pe / www.spomedica.org

Best of ASCO®
A program licensed by the American Society of Clinical Oncology

Annual Meeting '10



Sociedad Peruana de Oncología Médica



Sociedad Peruana de Oncología Médica

Pasaje Pablo Luna N°104, Of. 702, San Borja Sur 949, San Borja

Telefax: (51-1) 225-9203

Correo electrónico: spom@spomedica.org

www.spomedica.org