

Carcinos

Revista de Investigación Oncológica

Número 1, Volumen 3, Junio 2013

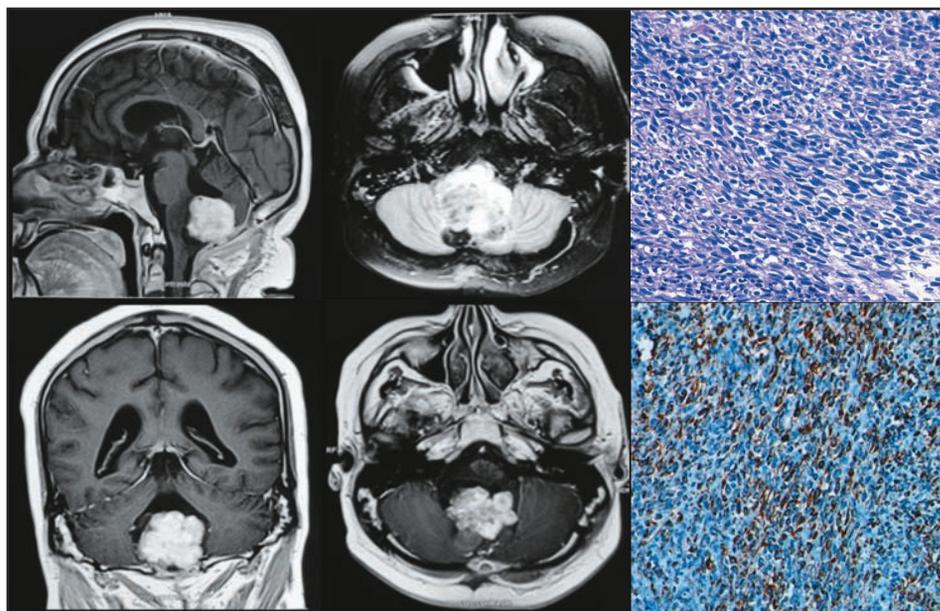


Imagen de la portada: RM de cerebro que muestra una lesión sólida, multilobulada de aspecto maligno. Se evidencia la presencia de reticulina a la tinción H&E (superior) y GFAP por inmunohistoquímica (inferior) que pone en evidencia los elementos sarcomatosos y gliales del gliosarcoma (ver artículo de *Rojas K*).

Carcinos

ISSN 2222-5730

Depósito legal en la Biblioteca Nacional del Perú N°2011-08362

Carcinos es una publicación semestral de la Dirección Científica y Académica de Oncosalud

Dirección:

Av. Guardia Civil 571, San Borja

Lima 41—Perú

Teléfono: 511 5137900 Anexo 1292

Fax: ++511 224 2483

Email: Carcinos@oncosalud.com.pe

Tiraje: 1000 ejemplares

Impreso por Industria Gráfica Cimagraf S.R.L

www.cimagraf.com.pe

Julio 2013

oncosalud
auna

Contenido

Editorial

Páginas

Aguilar A. Cáncer de cuello uterino, un reto del siglo pasado aún no resuelto.....01

Artículos Originales

Bautista F, et al. Prevalencia de lesiones premalignas de cuello uterino e infección por papilomavirus humano en madres del Comité del Vaso de Leche de la Municipalidad de Surquillo.....03

De La Cruz E, et al. Evaluación de los factores pronósticos en los pacientes con linfoma cerebral.....10

Reportes de casos

Chavez S, et al. Hepatocarcinoma en paciente pediátrico.....21

Rojas K, et al. Gliosarcoma con diferenciación epitelial. Reporte de un caso y revisión de la literatura.....25

Valdiviezo N, et al. Sarcoma granulocítico de primario de útero.....30

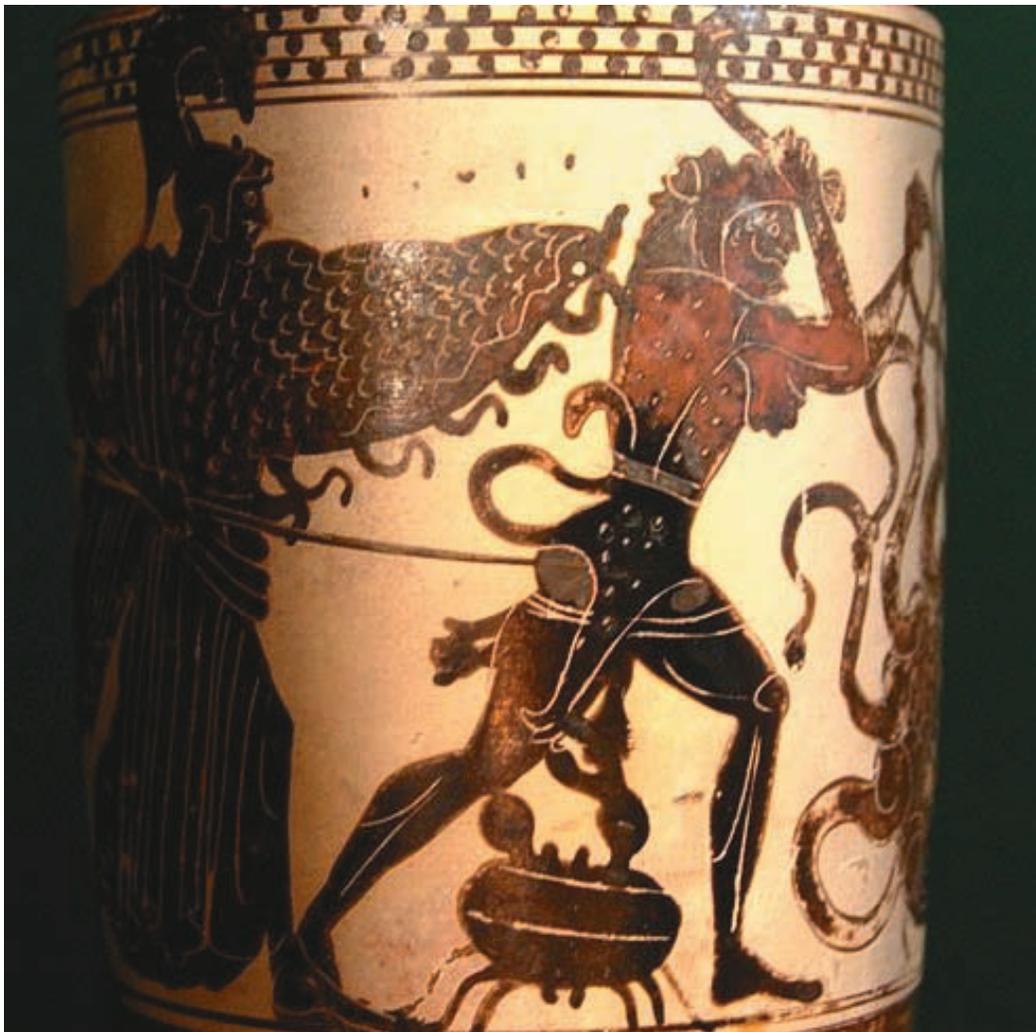


Figura: Carcinós atacando a Heracles. Detalle en lecyto ático. Museo de Louvre.

Carcinos se encuentra indizada en:

LIPECS

Base de datos Literatura Peruana en Ciencias de la Salud.

<http://repebis.upch.edu.pe/php/index.php>



Sistema de Bibliotecas Virtuales—UNMSM

<http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/carcinos/portada.htm>



EBSCO

<http://search.ebscohost.com>



Free Medical Journals

<http://www.freemedicaljournals.com/link21.php?id=3660>

Journals for Free

Journals for Free

<http://www.journals4free.com/link.jsp?l=26115401>

Encuétranos también en:



Oncosalud

<http://www.oncosalud.com.pe/mundo-medico>

PUBLICA EN ESPAÑOL, PUBLICA EN **CARCINOS**



Pinto

Envía tu manuscrito a: carcinos@oncosalud.com.pe

Cáncer de Cuello Uterino, un reto del siglo pasado aún no resuelto.

Dr. Alfredo Aguilar Cartagena
Director de la revista *Carcinos*

El cáncer de cuello uterino (CCU) es actualmente la principal causa de muerte en mujeres alrededor del mundo. Según las cifras presentadas por GLOBOCAN en el 2008, el CCU es el segundo tipo de cáncer más común en mujeres y el quinto tipo de cáncer en general. Con un estimado de 530 mil nuevos casos, es causante de 275 mil muertes y más del 90% de la carga global ocurre en los países en vías de desarrollo.¹

Debido a su alta frecuencia es considerado como un problema de salud pública tanto a nivel nacional como mundial, lo cual ha dado pie para que la Organización Panamericana de la Salud (OPS) lo identifique como prioritario en América Latina y el Caribe desde la década del 60' a la actualidad. En nuestro país es también objeto de máxima atención dentro del Programa Nacional de Control de Cáncer, actualmente denominado "Plan Esperanza".²

Pero no es solamente eso, el CCU nos plantea una gran paradoja o más bien una gran frustración, ya que a pesar de ser el tipo de cáncer más prevenible, el más fácil de diagnosticar y el más fácil de curar de todos, el CCU continúa flagelando a mujeres en sus etapas de mejor actividad laboral y reproductiva o a mujeres en actividad sexual de los países subdesarrollados que no tienen - o tienen insuficientes- programas de detección temprana.³

Podemos ver que la incidencia y mortalidad por CCU han declinado en forma significativa en las naciones de mayor desarrollo que incluyen en sus planes de salud dichos programas de despistaje, en contrapartida con los países subdesarrollados en los que debido al costo elevado no existe la prevención secundaria con el PAP. Felizmente hoy se puede acceder de manera alternativa y a un costo mucho menor pero con sensibilidad y especificidad muy parecidas al PAP, a técnicas de despistaje como la del ácido acético o lugol.⁴

Sin embargo, no tenemos duda de que hasta la fecha el mejor método para conseguir la prevención secundaria es el despistaje en masa con PAP.⁵ Desde 1930 en adelante, Estados Unidos y los países desarrollados han visto caer progresivamen-

te los índices de muerte ajustados por edad por CCU a expensas de la implementación de programas de despistaje con PAP, y quizás desde mucho antes también, lo que puso en evidencia que otros factores desconocidos podrían haber jugado algún rol. Entre estos, emergen con claridad la actitud de la población frente a la promiscuidad sexual y el acceso a programas de despistaje en masa.

Es así que la combinación de la carencia o escasa implementación de programas de despistaje y la alta prevalencia de la infección por papiloma virus humano (PVH) unida a una conducta sexual liberal hace que las incidencias más altas de CCU se registren en países de pocos recursos como en América Latina, África del Sur y del Este, India y la Polinesia.

Las partículas virales del PVH fueron conocidas y aisladas hace ya 60 años por Strauss y colaboradores en 1949, pero no es sino hasta la introducción de la tecnología del ADN recombinante en que se puede conocer la biología del papiloma virus humano, y finalmente con la introducción de la técnica de PCR de alta sensibilidad y de la captura híbrida se pueden identificar los diferentes subtipos de PVH, resaltando el poder oncogénico de algunos de ellos⁶, tal y conforme nos describe Félix Bautista y colaboradores en su artículo original - "Prevalencia de lesiones premalignas de cuello uterino e infección por papiloma virus humano en madres del Comité del Vaso de Leche de la Municipalidad de Surquillo", que publicamos en este número de Carcinosis.

La asociación entre PVH y el CCU está sólidamente respaldada en dos pilares, a saber, los estudios epidemiológicos realizados en diferentes áreas geográficas y los numerosos estudios in vitro realizados en los últimos años.

Pero para complicar aún más las cosas, existen fuertes evidencias de que no sólo basta la presencia del PVH para que se inicie la transformación de las células epiteliales hacia la malignidad, sino que también participarían otros "actores" que sinérgicamente contribuyen al proceso, así

podríamos mencionar a ciertos carcinógenos físicos o químicos como la n-nitrosamina, potente carcinógeno que se halla en la nicotina- presente en el fluido vaginal de mujeres fumadoras (Sasson y col, 1985); anovulatorios orales y déficit de vitaminas (Swam y col 1981, Harris y col 1986), exposición a radiaciones X (Zur Hausen 1977) y estadios de inmunosupresión como ocurre en mujeres infectadas con VIH que tiene una incidencia incrementada y mayor probabilidad de infección persistente por PVH y también la inmunosupresión iatrogénica inducida en las mujeres receptoras de trasplantes que se asocia a una mayor prevalencia de NIC.⁷

Potencialmente todas las mujeres están en riesgo de desarrollar CCU en algún momento de sus vidas, y aunque hoy en día se ha avanzado mucho en la identificación de los factores de riesgo hay ciertas barreras que impiden en algunos países subdesarrollados, un control efectivo de su prevalencia.

Entre dichas barreras podemos mencionar la carencia de políticas, estrategias y programas de control efectivos de CCU; la carencia de datos estadísticos actualizados e integrados sobre la morbilidad y mortalidad; la pesada carga económica, social y psicológica para las pacientes, sus familias y la comunidad que producen los estadios avanzados de CCU; la insuficiencia o carencia de información de la población y de destreza de los prestadores de salud sobre prevención y manejos del CCU; el alto costo de la inmunización contra el PVH; la no disponibilidad de prevención secundaria; la insuficiente disponibilidad de recursos terapéuticos efectivos como cirugía, radioterapia, quimioterapia, cuidados paliativos y la inaccesibilidad geográfica para la prevención terciaria.

Muchas iniciativas han sido tomadas en diversos países para prevenir y controlar el CCU, a veces con significativos progresos, sin embargo muchos desafíos están aún abiertos demandando la estrecha colaboración entre todos los actores principalmente las comunidades y profesionales de la salud, debiendo trabajar juntos entre muchos países para superar estos obstáculos y dar una lucha efectiva contra el CCU, hasta que deje de ser ese reto del siglo pasado que aún no podemos resolver.

Referencias:

1. Globocan 2008 Cancer Fact Sheet [Globocan (IARC) Web site]. 2008. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp> Accessed May 23, 2013.
2. Declaran de interés nacional la Atención integral del Cáncer y Mejoramiento del Acceso a los Servicios Oncológicos en el Perú y dictan otras medidas. ftp://ftp2.minsa.gob.pe/normaslegales/2012/DS009_2012_SA_EP.pdf. Accessed Jan. 15, 2013.
3. Levinson KL, Abuelo C, Salmeron J, Chyung E, Zou J, Belinson SE, Wang G, Ortiz CS, Vallejos CS, Belinson JL. The Peru Cervical Cancer Prevention Study (PERCAPS): the technology to make screening accessible. *Gynecol Oncol.* 2013 May;129:318-23.
4. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet.* 2007; 370:890-907.
5. Nitschmann C., Mirkovic J., May T., Feldman S. Do updated Pap smear screening guidelines prevent the expeditious diagnosis of invasive cervical cancer?. *Gynecologic Oncology.* Vol. 130, Issue 1, July 2013, Page e96.
6. Abreu AL, Souza RP, Gimenes F, et al. A review of methods for detect human Papillomavirus infection. *Virology.* 2012 6; 9:262.
7. Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. *Gynecol Oncol.* 2010; 117:5-10.

Prevalencia de lesiones premalignas de cuello uterino e infección por papilomavirus humano en madres del Comité del Vaso de Leche de la Municipalidad de Surquillo.

Cervical pre malignant lesions and PVH infection prevalence in women of the “Vaso de leche” committee in Surquillo district.

Félix Bautista¹, Carlos Vallejos¹, Gorky Bances², Oscar Galdos³, Carlos Santos¹

RESUMEN

Introducción: El papilomavirus humano (PVH) es el agente etiológico del cáncer de cuello uterino, siendo los subtipos de alto riesgo (16 y 18) los responsables de la mayoría de casos de esta neoplasia. El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de lesiones premalignas de cuello uterino y factores de riesgo del PVH de alto grado. **Métodos:** Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo y de corte transversal en madres menores de 55 años. La determinación de lesiones malignas fue realizada en 1142 mujeres mediante biopsia guiada por colposcopia en aquellas que presentaron citología anormal. El estudio de PVH se realizó mediante captura híbrida en 409 mujeres. **Resultados:** La prevalencia de infección con PVH de alto riesgo fue del 15,2%. La prevalencia de citología convencional anormal fue de 2,2%. La prevalencia de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) fue de 1,3% de los cuales 0,79% correspondieron a NIC II y NIC III. Adicionalmente se informa que fueron tomadas 214 muestras de “citología de base líquida” al grupo de captura híbrida, encontrándose 4,7% de anomalías citológicas y 1,4% de NIC. Tanto en el análisis univariado y multivariado la ocupación y el estado civil muestran mayor significancia como factores de riesgo para la infección por PVH y realizarse el Papanicolaou (PAP) en los tres últimos años muestra mayor significancia como factor de riesgo para la presencia de citología anormal.

ABSTRACT

Introduction: Human papillomavirus (HPV) is the etiologic agent of cervical cancer, and its high risk subtypes (16, 18) are responsible of the majority of cases of this malignancy. The aim of this study was to determine the prevalence of the “cervical pre malignant lesions”, high risk HPV subtypes and risk factors. **Methods:** A prospective, descriptive and transversal study was made including mothers under 55 years. Malignant lesions determination was performed in 1142 women through colposcopy guided biopsy in those who presented abnormal cytology. The hybrid capture HPV assessment was made in 409 women. **Results:** High risk grade HPV Infection prevalence was 15,2%. Conventional abnormal cytology prevalence was 2,2%. The intraepithelial cervical malignancy prevalence (CIN) was 1,3% , 0,79% corresponded to CIN II and NIC III. Additionally, 214 samples were taken from the hybrid capture group to perform the “liquid base cytology” analysis, where the 4,7% corresponded to cytological abnormalities and the 1,4% to CIN. The univariate and multivariate analysis showed that both occupation and marital status had more significance as risk factors for HPV infection, in the same way women who have had a Pap smear in the last 3 years showed more significance as a risk factor for abnormal cytology .

Palabras clave: Papilomavirus humano, cáncer cervical, captura híbrida, tamizaje, neoplasia intraepitelial cervical.

Key words: Human papillomavirus, cervical cancer, hybrid capture, intraepithelial cervical malignancy.

Afiliaciones:

- 1, Oncomedical – Oncosalud.
- 2, Servicio de ginecología oncológica – Hospital Edgardo Rebagliati Martins.
- 3, Oncocenter – Oncosalud.

Autor para correspondencia:

Félix Bautista García
Oncocenter – Oncosalud
Av. Guardia Civil 571, San Borja
Lima 41 – Perú
Teléfono: ++511 996382971.
Email: felixmbg@yahoo.com

Recibido el 07 de mayo del 2012

Aceptado para publicación el 17 de noviembre de 2012

INTRODUCCIÓN

El Virus del papiloma humano (PVH) es una de las enfermedades más comunes transmitidas por la vía sexual. Se estima que en el mundo, la mayoría de mujeres se infectarán con este virus en algún momento de su vida.¹ El punto más crítico dentro de este contexto es la posibilidad de desarrollar lesiones precancerosas como consecuencia de una infección persistente con las variantes oncogénicas del PVH.²

El cáncer de cuello uterino ocupa el segundo lugar en incidencia y mortalidad a nivel mundial con una tasa de incidencia de 34,5 y una mortalidad de 16,3 por cada 100 000 mujeres respectivamente (GLOBOCAN, 2008).

La infección por PVH se considera como un factor que contribuye con el desarrollo de diferentes tipos de cáncer (anal, vulvar, vaginal, de pene y de las vías aerodigestivas, WHO, 2010).³ De manera más directa el PVH es un factor de riesgo muy importante en la historia natural del cáncer cervical (CC), la cual sigue tres etapas sostenidas en un periodo de tiempo largo⁴: infección del epitelio metaplásico en la zona de transformación del cuello uterino y persistencia viral, progresión del epitelio persistentemente infectado a una lesión cervical pre cancerosa e invasión a través de la membrana basal del epitelio.^{2,5}

La relación entre el cáncer de cuello uterino y el PVH fue establecida por Harald Zur Hausen, quien detectó y aisló las variantes 16 y 18 del PVH en esta patología.¹ Se ha demostrado que todos los casos de CC contienen secuencias de ADN de un HPV oncogénico de alto riesgo.⁶

Existe un proceso normal de reversión, mediante el cual el virus tiende a ser eliminado del organismo y las lesiones regresan sin necesidad de tratamiento⁴, sin embargo esto se da con menor probabilidad a partir de la etapa de lesión pre-cancerosa.² De la misma forma esta tendencia se da en contraposición a la adquisición del virus; esto explica la distribución de la enfermedad de acuerdo a la edad en la que se registra una mayor actividad sexual.²

Desde el punto de vista genético, el PVH, presenta un genoma pequeño consistente en una molécula de ADN circular de doble hebra, la cual se compone de genes tempranos y tardíos (E y L, por sus siglas en inglés). Los genes E se encargan de la replicación, transcripción, liberación y unión del ADN del virus a la célula infectada; los genes L codifican proteínas estructurales de la cápside viral icosaédrica.^{1,7} Las propiedades oncogénicas del HPV de alto riesgo residen en los genes E6 y E7.¹

Se han identificado más de 118 variantes genéticas de PVH, de las cuales, las que infectan el tracto genital y son consideradas como carcinógenos se agrupan según su implicancia en el desarrollo de CC.⁸ De esta manera existen los de bajo riesgo (6, 11, 42, 43 y 44) que generalmente tienen como manifestación clínica la aparición de condilomas acuminados (verrugas anogenitales).^{1,6}

En el grupo de alto riesgo se destacan entre otras (31, 33, 34, 35, 39, 45, 41, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 70) las variantes 16 y 18⁶ causantes de neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC) y cáncer cervical invasivo (CCI, de células escamosas, adenoescamosas y adenocarcinoma)¹; así mismo existe la posibilidad de una infección mixta de las variantes del mismo o diferente grupo.

La infección por el virus se produce a través del contacto con tejido infectado (labios vaginales, escroto o ano) los cuales no son protegidos por el preservativo durante una relación sexual.⁶

Histopatológicamente la infección con PVH se reconoce por la presencia de coilocitosis descrita también en displasias medias del cuello uterino.¹

En la mayoría de casos, una adecuada identificación del PVH se realiza mediante la aplicación de diferentes técnicas moleculares, actualmente existen tres tipos de test, amplificación de ácidos nucleicos, amplificación de señales e hibridación de ácidos nucleicos.⁴ El test de Captura de híbridos (CH), es un método no radioactivo y relativamente rápido que emplea la amplificación de señales en muestras de tejido cervical para detectar las 13 variantes más oncogénicas y 5 variantes de bajo riesgo de PVH, permitiendo identificar lesiones precancerosas, lo que tiene una alta significancia clínica. Actualmente se ha demostrado que la CH de tipo II es más sensible que la CH de tipo I empleada con anterioridad.^{9,10}

Mundialmente la prevalencia del PVH (variantes 16 y 18) en mujeres con citología normal es del 11,4%, sin embargo es del 70,9% en mujeres que desarrollaron CC (WHO, 2010).³

El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de lesiones pre malignas de cuello uterino por PVH de alto grado así como los factores de riesgo que contribuyen con el desarrollo de CC, en una cohorte de mujeres del vaso de leche de Surquillo.

MÉTODOS

El estudio fue de tipo prospectivo, descriptivo y de corte transversal en una población de madres menores de 55 años pertenecientes al Comité del Vaso de Leche de Surquillo, Lima, Perú.

De las 3438 mujeres registradas se seleccionó a las participantes mediante un muestreo sistemático y estratificado por edad y por sector, distribuyéndose dependiendo del estudio a realizar .

Prevalencia de lesiones premalignas y NIC

Para este propósito se seleccionaron 1987 mujeres para la determinación de la prevalencia de lesiones intraepiteliales cervicales (NIC).

Las muestras de citología convencional fueron tomadas con espátula de Ayre y citocepillo de acuerdo a la práctica local. De acuerdo a los hallazgos en las colposcopías se practicaron biopsias que fueron enviadas al departamento de patología para su análisis.

Estudio de infección por PVH

Del total de mujeres se seleccionaron 413 mujeres para la determinación de la infección por PVH oncogénico con el método de captura híbrida (CH) II. El análisis de CH, permite detectar variantes de alto (16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52 y 56) y bajo riesgo (6, 11, 42, 43 y 44).¹⁰

Evaluación de factores de riesgo

Se evaluaron los factores de riesgo asociados a la infección por PVH y las lesiones premalignas, así como los factores que afectan el tamizaje periódico. Se realizó una encuesta para conocer el comportamiento sexual y conocimiento de la vacuna contra el PVH.

Aspectos éticos

El desarrollo del estudio y el consentimiento informado del mismo, fueron aprobados por el comité de ética del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

RESULTADOS

Características generales

En la evaluación de la población de estudio se tienen las siguientes características:

El comienzo de la vida sexual empezó a ser frecuente a partir de los 14 años, alcanzó su máximo a los 18 años para ir disminuyendo gradualmente hasta los 28 años con frecuencias relativamente bajas antes y después de ese grupo de edad. (Figura 1)

Cerca de un tercio de la población estudiada reportó 3 ó más parejas; alrededor del 38% no se controló con Papanicolaou en los últimos 3 años; el 14% tuvo antecedente de haber fumado y 40% reportó tener 3 ó más hijos.

Prevalencia de lesiones premalignas

Se evaluaron 1142 mujeres, de las cuales el 2,2% presentó anomalía en el resultado de la citología convencional. La prevalencia de la citología convencional anormal por edad fue mayor en el grupo de 30 a 34 años (4,3%).

Con respecto a los factores de riesgo, se observó que las trabajadoras del hogar presentaron 2,5 veces más riesgo de citología anormal (IC del 95% 0,997 – 6,366) con respecto a las amas de casa. Las solteras presentaron 3 veces más riesgo de citología anormal (IC del 95%, 1,091 – 8,831) que las casadas. Las mujeres que no se realizaron el Papanicolaou (PAP) en los últimos 3 años presentaron 2,5 veces más riesgo de resultados citológicos anormales (IC del 95% 1,137 – 5,736) que las mujeres que se realizaron PAP. (Tabla 1a)

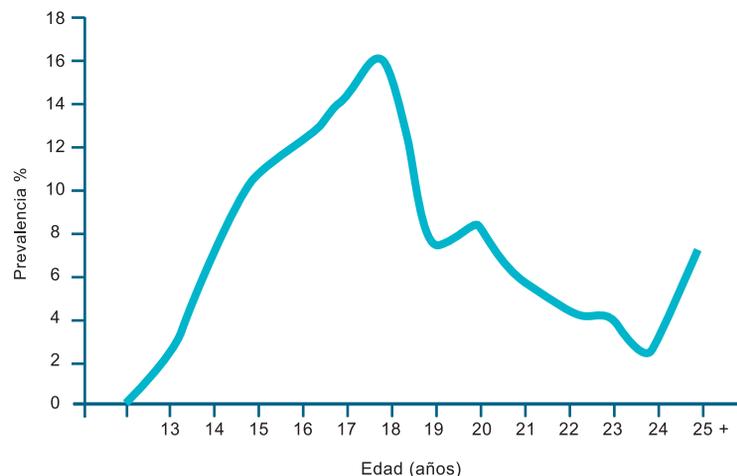


Figura 1. Distribución de la edad de inicio sexual.

Tabla 1. Factores de riesgo para citología anormal e infección con PVH

Características	Análisis univariado		Análisis multivariado	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%
a) Características socio económicas y presencia de citología anormal				
Educación				
Secundaria y superior	1		1	
Secundaria incompleta	1,244	0,417 – 3,710	1,345	0,440 – 4,107
Primaria e inferior	0,424	0,056 – 3,203	0,521	0,067 – 4,061
Ocupación				
Ama de casa	1			
Empleada	2,713	1,062 – 6,934	2,146	0,766 – 6,008
Obrera	1,128	0,144 – 8,819	1,046	0,130 – 8,411
Otro	0,498	0,141 – 1,760	0,484	0,132 – 1,774
Religión				
Católica	1			
Evangélica	1,427	0,480 – 4,240	1,218	0,350 – 4,282
Ingreso familiar				
Más de 1000 soles	1			
1000 soles o menos	1,047	0,243 – 4,520	0,943	0,208 – 4,282
Estado civil				
Casada	1			
Soltera	3,09	1,086 – 8,791	2,735	0,911 – 8,212
Conviviente	1,416	0,487 – 4,114	1,403	0,477 – 4,123
b) Características de riesgo y presencia de citología anormal				
Edad de primera relación sexual				
Mayores de 18 años	1			
18 años y menores	1,803	0,710 – 4,579	1,959	0,751 – 5,108
Número de parejas sexuales en su vida				
1 pareja	1			
2 parejas	0,692	0,224 – 2,135	0,61	0,195 – 1,903
3 parejas o más	1,361	0,541 – 3,420	1,143	0,445 – 2,938
Papanicolau en tres últimos años				
Si	1			
No	2,352	1,036 – 5,344	2,394	1,048 – 5,470
Número de hijos				
1	1			
Ningún hijo	0,677	0,085 – 5,420	0,742	0,092 – 5,998
2 hijos	0,54	0,194 – 1,504	0,535	0,191 – 1,501
3 hijos	0,471	0,177 – 1,251	0,418	0,155 – 1,124
(c) Características de riesgo e infección PVH de alto grado				
Edad de primera relación sexual				
Mayores de 18 años	1			
18 años y menores	1,459	0,816 – 2,609	1,348	0,728 – 2,495
Número de parejas sexuales en su vida				
1 pareja	1			
2 parejas	2,169	1,043 – 4,511	1,896	0,896 – 4,012
3 parejas o más	2,625	1,257 – 5,484	2,069	0,951 – 4,500
Papanicolau en tres últimos años				
Si	1			
No	1,478	0,858 – 2,548	1,346	0,766 – 2,365
Número de hijos				
1	1			
Ningún hijo	0,558	0,148 – 2,099	0,646	0,169 – 2,475
2 hijos	0,433	0,219 – 0,856	0,485	0,241 – 0,975
3 hijos o más	0,319	0,161 – 0,632	0,367	0,181 – 0,745

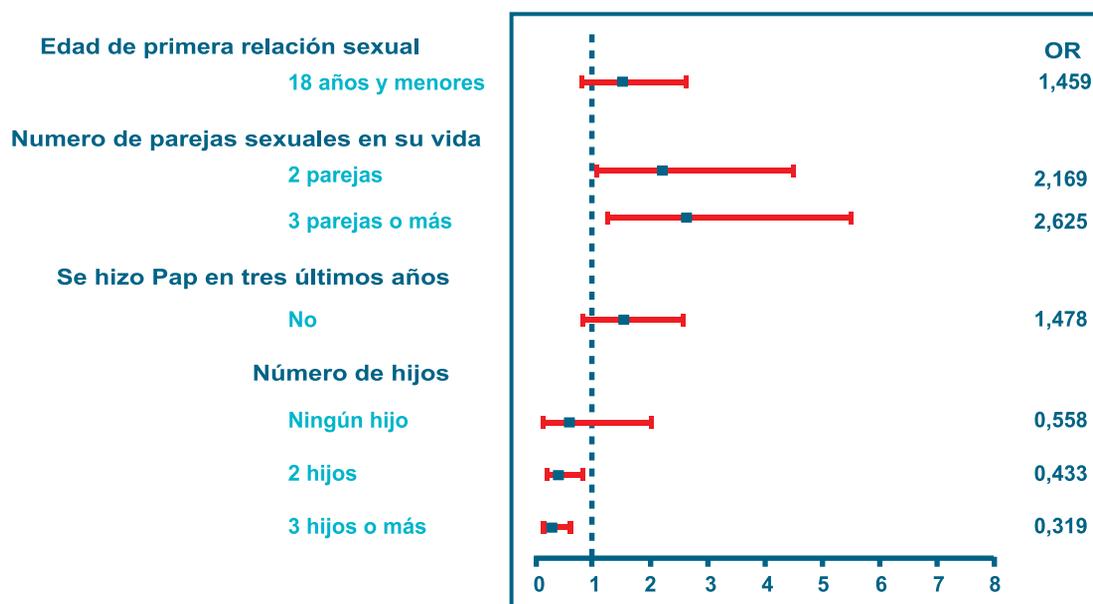


Figura 2. Factores de riesgo para infección con PVH de alto grado.

Del total de participantes con resultado citológico anormal (25); 22 fueron programados para colposcopia y sólo se realizaron 20 (cumplimiento de colposcopia del 90,9%) todas con biopsia; en total se tuvieron 15 casos con NIC. La prevalencia estimada de NIC en la población fue de 1,3% de los que son NIC I (0,44%), NIC II y NIC III (0,88%). Todos los casos con presencia de NIC resultaron tener infección con PVH oncogénico.

Las características socioeconómicas como la educación, ocupación, religión, ingreso familiar y estado civil no se asociaron significativamente con la presencia de NIC. (Figura 2) Se observó un mayor riesgo de NIC en las mujeres que no tuvieron pruebas de PAP en los tres últimos años; las que no se lo realizaron presentaron 3,8 veces más riesgo de NIC (IC del 95% 1,165 – 12,440) con respecto a las que sí se lo realizaron. (Tabla 1b)

Estudio de infección por PVH

De las 413 mujeres seleccionadas se realizó la prueba de CH II en 409; de las cuales el 15,2% presentó PVH de alto riesgo. La prevalencia de infección por PVH oncogénico fue mayor en los grupos de edad menores de 35 años (24%).

Con respecto a los factores de riesgo evaluados las obreras presentaron 3 veces más riesgo de infección PVH (IC del 95%, 1,013 – 9,259) que las amas de casa. Las solteras evidenciaron 4 veces más riesgo de infección por PVH (IC del 95%, 2,043 – 8,183) que las casadas. Las mujeres que tuvieron 3 o más parejas sexuales presentaron

2,6 veces más riesgo de infección por PVH (IC del 95% 1,257 – 5,484) con respecto a tener una sola pareja sexual. Tener 3 o más hijos disminuyó el riesgo de infección por PVH (IC del 95% 0,161 – 0,632) con respecto a tener sólo un hijo. (Tabla 1c)

El cáncer de cuello uterino representa la causa más frecuente de mortalidad prevenible en mujeres.^{11,12}

DISCUSIÓN

Chávez et al., reportó que el riesgo de cáncer de cuello uterino empieza con el inicio de las relaciones sexuales y toda mujer sexualmente activa debería realizarse exámenes periódicos de citología cervical.^{13,14} En nuestro estudio se obtuvo la mayor prevalencia de citología anormal y de infección por PVH oncogénico, en el grupo de mujeres entre 30 – 34 años de edad (4,3%), lo cual corrobora lo reportado. (Figura 3)

La prevalencia hallada para PVH por CH II fue de 15,2%, situándose entre las reportadas por Muñoz et al. 2006 (17,7% con PCR) y por Almonte et al. 2007 (12% con Captura Híbrida) en la región de San Martín en mujeres asintomáticas; Sánchez (México) realizó un estudio en estudiantes universitarias encontrando una prevalencia para el PVH de 14,4%.^{15,16,17}

La prevalencia de citología anormal en nuestro estudio fue de 2,2% en mujeres menores de 55 años, así mismo se encontró una mayor prevalencia para las lesiones de alto grado (NIC II y NIC III, 0,79%). Chávez, entre 1997 y 1998 realizó

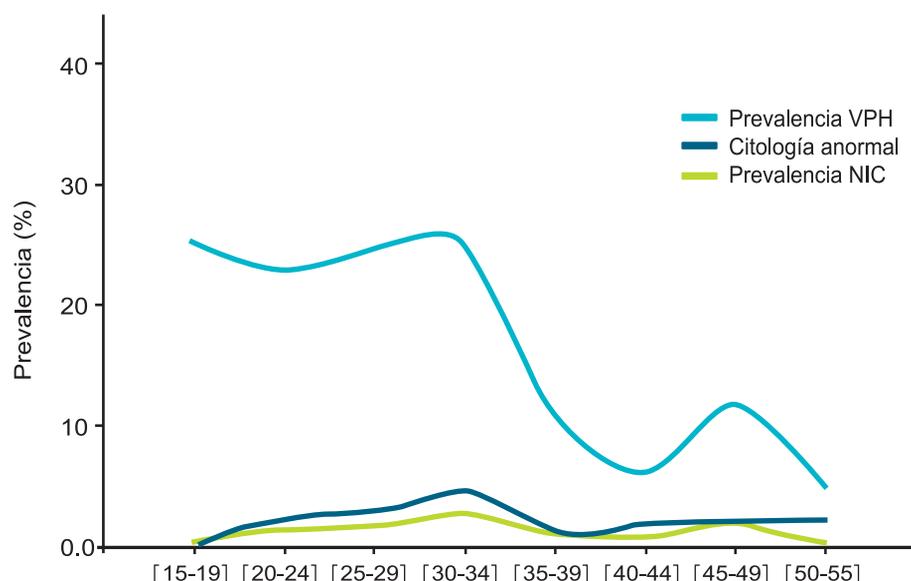


Figura 3. Prevalencia VPH, Citología anormal y NIC de acuerdo al grupo de edad.

una investigación en zonas rurales del Perú donde describe que las mujeres menores de 30 años tenían citología compatible con lesión intraepitelial de bajo grado en 0,3% y de grado alto en 0,07%.¹³ Herrera, entre 1994 a 1998, realizó un estudio con mujeres jóvenes en los hospitales de Arequipa encontrando una prevalencia de 6,9% en mujeres menores de 30 años.¹⁸

El varón cumple un papel importante en la transmisión del PVH, lo que ha sido demostrado en diversos estudios epidemiológicos que han postulado la existencia de un agente transmitido sexualmente de hombre a mujer.^{9,17} En este estudio se encontró que a mayor número de parejas sexuales, se incrementa el riesgo de infección por el PVH.

En la mayoría de reportes se mencionan diversos factores de riesgo para las lesiones cervicales uterinas, como la edad de inicio de relaciones sexuales, número de parejas sexuales, uso de preservativo, uso de anticonceptivos orales y paridad.^{14,19,20,21} Sin embargo en este estudio no se demostraron dichas asociaciones.

En conclusión, la prevalencia de infección por PVH oncogénico en las madres del Comité del Vaso de Leche es alta (15,2%); la prevalencia de lesiones cervicales en las madres del Comité del Vaso de Leche de Surquillo es 1,3% y para ambos casos los grupos de edad con mayor porcentaje son los comprendidos entre los 26 y 35 años. La cobertura del PAP es alta en esta organización, el 91% de las participantes se hizo uno antes del estudio y 61% en los últimos tres años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. *Gynecol Oncol.* 2010; 117:5-10.
2. Schiffman M, Castle PE. Human papillomavirus: epidemiology and public health. *Arch Pathol Lab Med.* 2003; 127:930-4.
3. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Cancers in World. Summary Report 2009. Disponible en: www.who.int/hpvcentre. Revisada el 15 de Julio del 2012.
4. Abreu AL, Souza RP, Gimenes F, et al. A review of methods for detect human Papillomavirus infection. *Virol J.* 2012 6; 9:262.
5. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet.* 2007; 370:890-907.
6. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999; 189:12-9.
7. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev.* 2003; 16:1-17.
8. De San jose S, Quint W, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol.* 2010; 11:1048-56.
9. Ferenczy A, Franco E. Cervical-cancer screening beyond the year 2000. *Lancet Oncol.* 2001; 2:27-32.
10. Clavel C, Masure M, Putaud I, et al. Hybrid capture II, a new sensitive test for human papillomavirus detection. Comparison with hybrid capture I and PCR results in cervical lesions. *J Clin Pathol.* 1998; 51:737-40.
11. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana 1993-1997. Centro de Investigación en Cáncer Maes Heller. INEN
12. Sasieni P, Cuzick J, Lynch-Farmery E. Estimating the efficacy of screening by auditing smear histories of women with and without cervical cancer. The National Coordinating Network for Cervical Screening Working Group. *BR J Cancer* 1996; 73:1001-5.
13. Chávez S, Fariás C, Sánchez S. Prevalencia y factores de riesgo asociados al Papanicolaou positivo en poblaciones rurales del Perú. *Ginecol Obstet.* 2000; 46: 17-28.
14. IARC Working Group on Cervical Cancer Screening. The UICC Project Group on the Evaluation or Screening Programmes for Cancer. Screening for cancer of the uterine cervix. Lyon: IARC Scientific Publications, 1986. 1-315.
15. Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, et al. L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine.* 2006; 31:24.
16. Almonte Almonte M, Ferreccio C, Winkler J, et al. Cervical screening by visual inspection, HPV testing, liquid-based and conventional cytology in Amazonian Peru. *Int J Cancer.* 2007.

Bautista et al.

- 121:796-802.
17. Almonte M, Ferreccio C, Winkler JL, Cuzick J, Tsu V, Robles S, Takahashi R, Sasieni P, Parkin DM, Bray F, Devesa S. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer*. 2001; 37 S8:S4-66.
18. Hakama M, Louhivuori K. A. Screening programme for cervical cancer that worked. *Cancer Surv* 1988; 7: 403- 16.
19. Gage JC, Ferreccio C, Gonzales M, Arroyo R, Huivin M, Robles SC. Follow-up care of women with an abnormal cytology in a low-resource setting. *Cancer Detect Prev* 2003; 27: 466-71.
20. Denny L, Kuhn L, Pollack A, Wright TC, Jr Direct visual inspection for cervical cancer screening: an analysis of factors influencing test performance. *Cancer* 2002;94: 1699-707.
21. Herbert A, Johnson J. Personal view. Is it reality or an illusion that liquid-based cytology is better than conventional cervical smears? *Cytopathology* 2001; 12: 383-4.

Agradecimiento

Los autores desean agradecer a María Rosario Tucros, Isabel Nateros y Raúl Mantilla por su valiosa colaboración en este estudio.

Financiamiento

El presente trabajo de investigación fue financiado por Glaxo Smith Kline y Oncosalud.

Declaración de conflictos de intereses: Los autores declaran que no existen potenciales conflictos de intereses con esta investigación.

Evaluación de los factores pronósticos en los pacientes con linfoma cerebral

Evaluation of prognostic factors in patients with brain lymphoma.

Evelyn De La Cruz¹, Carlos Prado², Silvia Cornejo³, Jesús Schwarz⁴

RESUMEN

Objetivo. Evaluar los factores pronósticos en los pacientes con linfoma cerebral tratados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo de enero 1995 a diciembre del 2010. **Material y métodos.** Estudio descriptivo, retrospectivo, analítico y observacional. Se diagnosticaron 35 casos; 31 fueron elegibles. Se evaluaron las variables clínicopatológicas y demográficas, fecha de diagnóstico y último control o fecha de fallecimiento. La sobrevida global fue calculada usando el método de Kaplan-Meier y se estratificaron los pacientes de acuerdo a las variables evaluadas. Adicionalmente, se realizó un análisis multivariado de la supervivencia mediante la regresión de Cox. **Resultados.** La mediana de sobrevida global fue de 10,37 meses. No se observaron diferencias en la sobrevida global con respecto a la edad (P=0,624), género (P=0,98), ubicación de la lesión (P=0,16), infiltrado extracerebral (P=0,43), proteínas en líquido cefalorraquídeo (P=0,53), deshidrogenasa láctica sérica (P=0,08), estado inmunológico (P=0,47). Se observaron diferencias con respecto al estado funcional (P < 0,001), radioterapia (P < 0,001), quimioterapia (P=0,02), cantidad de lesión (P=0,03), tipo de tratamiento (102,3 meses con quimioterapia más radioterapia vs. 22,2 meses quimioterapia sola, radioterapia sola P=0,004), tipo de cirugía (P=0,01), toxicidad (P=0,03). La regresión de Cox mostró como factores influyentes al estado funcional y al tipo de tratamiento. **Conclusiones.** La administración de quimioterapia más radioterapia y estado funcional fueron los factores pronósticos de sobrevida global.

ABSTRACT

Objective. To evaluate the prognostic factors in patients with brain lymphoma treated at the Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas during the period January 1995 to December 2010. **Material and methods.** Descriptive, retrospective, observational and analytical study. Thirty-five patients were diagnosed, 31 were eligible. We evaluated the clinic-pathological variables, date of diagnosis, date of last visit or death. Overall survival was determined by the Kaplan-Meier method and patients were stratified according to the evaluated variables. Additionally, multivariate survival analysis was done using Cox regression model. **Results.** The median overall survival for all patients was 10,37 months. Differences were not observed in overall survival in regard to age (P=0,624), gender (P=0,98), injury location (P=0,16), extracerebral infiltrations (P=0,43), CSF proteins (P=0,53), DHL serum (P=0,08), immune status (P=0,47). Statistically significant differences were observed in respect to performance status (P < 0,001), radiotherapy (P<0,001), chemotherapy (P=0,02), injury burden (P=0,03), type of treatment (102,3 months with chemotherapy and radiotherapy vs. 22,2 months with chemotherapy alone, radiotherapy alone, P=0,004), surgery type (P=0,01), toxicity (P=0,03). Cox regression showed as influential factors performance status and type of treatment. **Conclusions.** Administration of Chemotherapy plus radiation therapy and performance status were predictive for overall survival.

Palabras clave: Linfoma cerebral, factores pronósticos, deshidrogenasa láctica, radioterapia, quimioterapia, estado funcional.

Key words: Brain lymphoma, prognostic factors, lactic deshidrogenase, radiotherapy, chemotherapy, functional status.

Afiliaciones:

- 1, Puesto de salud Llaylla - microred Mazamari- red Satipo, Junín.
- 2, Centro de Salud: Palca, Diresa Huancavelica.
- 3, Policlínico Ejército Peruano Manco Cápac Puno
- 4, Departamento de Oncología médica. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Autor para correspondencia:

Evelyn Elizabeth De la Cruz García.
Puesto de Salud Llaylla microred Mazamari- red Satipo, Junín.
Av. Esteban hurtado sin número, Distrito Llaylla
Junín - Perú
Teléfono: 989155466
E-mail: evelynalieve@hotmail.com

Recibido el 25 de octubre de 2012

Aceptado para publicación el 11 de febrero de 2013

INTRODUCCIÓN

El linfoma cerebral primario del sistema nervioso central (LPSNC) descrito previamente como un tumor sarcomatoso de origen leptomeníngeo, es un linfoma no Hodgkin (LNH) agresivo originado en el cerebro, ojos, leptomeninges o médula espinal sin evidenciarse en otra localización al momento del diagnóstico.¹⁻⁴

El LPSNC afecta más frecuentemente a los varones (ratio 1,5:1). Su incidencia es de mil nuevos casos por año en los Estados Unidos. La incidencia en pacientes inmunocompetentes se ha incrementado desde la década de los 70's y actualmente comprende del 5% al 7% de todos los tumores primarios cerebrales y del 1% al 2% de todos los casos de LNH.⁵⁻¹⁰ El pico de incidencia se presenta en la sexta década de vida, presentándose más tempranamente en pacientes inmunodeprimidos (alrededor de la cuarta década).^{9,11} Otra condición que influye en el desarrollo del LPSNC es la infección por el virus del Epstein-Barr (presente en más del 95% de las células tumorales de individuos inmunodeprimidos vs <20% en inmunocompetentes).¹¹

Los modelos pronósticos, como el sistema de puntajes del Grupo de Estudio Internacional de Linfoma Extranodal (IELSG) y el Centro de Cáncer Memorial Sloan-Kettering (MSKCC), índice pronóstico basado en la edad, estado general (PS) y la extensión de la enfermedad, se han propuesto para evaluar el pronóstico de pacientes con LPSNC y para permitir la decisión terapéutica adecuada.¹⁴

El tratamiento se basa en corticoterapia, quimioterapia y radioterapia, puesto que se trata de tumores muy sensibles a estos tres tratamientos. Los corticoides son citolíticos para el LPSNC y pueden causar una respuesta parcial o total hasta en el 40% de los pacientes no inmunodeprimidos. La respuesta, sin embargo, es de poca duración y no tiene efecto curativo ni predice una mejor evolución. La duración de la misma varía de 6 a 60 meses y la mayoría de los pacientes tienen recaídas tempranas.¹³ La cirugía es poco útil debido a las lesiones multifocales producidas, poca accesibilidad y biología del tumor¹⁴; asimismo, la radioterapia no muestra eficacia como monoterapia.¹⁵

Los fármacos quimioterápicos utilizados deben ser capaces de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE), como el metotrexate (MTX), la ciclofosfamida y el citosina-arabinósido (AraC). Los protocolos estándar de tratamiento actual de LPSNC asocian altas dosis de metotrexato (MTX) y radioterapia holocraneal.^{9,16-18}

En Corea, se analizaron 65 pacientes con diagnóstico reciente de LPSNC. La edad fue el factor pronóstico de supervivencia con

independencia del régimen de tratamiento.¹²

En México, se realizó el análisis retrospectivo de pacientes inmunocompetentes con lesiones cerebrales diagnosticadas como LPSNC atendidos en el Servicio de Neurocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI (periodo de 10 años), determinando que los hallazgos clínicos con impacto en la supervivencia fueron la edad, la calidad de vida previa a la intervención, el tratamiento con radiación y quimioterapia, así como el tiempo de evolución del padecimiento.¹⁹

El objetivo del estudio fue identificar variables que influyen en el pronóstico de los pacientes con linfoma cerebral tratados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) desde enero de 1995 hasta diciembre del 2010.

MÉTODOS

Diseño del estudio. Estudio retrospectivo y descriptivo. Se determinaron los factores con significancia pronóstica en los pacientes con linfoma cerebral en el INEN desde enero del 1995 hasta diciembre del 2010.

Población y muestra. Se Incluyeron todos los pacientes diagnosticados de LPSNC en el INEN (De enero 1995 a diciembre 2010). Debido al diseño del estudio que incluyó pacientes de un periodo determinado, no se realizó muestreo ni cálculo del tamaño de muestra.

Criterios de elegibilidad. Se incluyeron pacientes con diagnóstico histológico confirmatorio de linfoma cerebral con un periodo de seguimiento mayor o igual a tres meses, salvo que el paciente haya fallecido antes de ese periodo de tiempo. Se excluyeron pacientes con datos clínicos incompletos, sin confirmación citológica o histológica, con seguimiento inadecuado, y aquellos con otra neoplasia concomitante.

Análisis estadístico. Se realizaron presentaciones descriptivas de los datos, así como medidas de tendencia central para los datos continuos. La supervivencia global (SG) se calculó a partir de la fecha de diagnóstico a la fecha de fallecimiento por cualquier causa o la fecha del último seguimiento en los pacientes vivos. La mediana de SG fue calculada usando el método de Kaplan-Meier y se usó la prueba de Log-rank para comparar las curvas de sobre vida. Para el análisis multivariado se usó la regresión de Cox. Se considero un P <0,05 como significativo. Los análisis estadísticos fueron realizados en el programa SPSS 20,0.

Aspectos éticos. Este trabajo contó con la autorización del comité de ética del INEN.

RESULTADOS

Características de los pacientes

Durante el periodo de estudio 35 pacientes fueron diagnosticados, de los cuales 31 fueron elegibles. La mediana de edad fue de 43 años (rango 16-77), al diagnóstico 25 (80,6%) fueron < 60 años, con un pico de incidencia en la cuarta a quinta década. Hubo mayor proporción de varones (64,5%) que de mujeres (35,5%). El 67,7% (21) de los pacientes presentó estado funcional ECOG <2, mientras que el 32,3% (10), presentó un estado funcional ECOG ≥2.

El 64,5% (20) tuvo lesión única mientras que el 35,5% (11) tuvo lesiones múltiples. La mayoría se localizaron en la región supratentorial con el 77,4% (24), el 16,1% (5) en la región Infratentorial y en ambas regiones el 6,5% (2). El lóbulo parietal fue la ubicación más común.

Al revisar los subtipos histológicos, se pudo determinar que el 90,3% (28 casos) presentó linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B y 9,7% (3) presentó otro tipo de histología. El 6,5% (2) linfoma de la zona marginal (MALT) y el 3,2% (1) linfoma tipo T.

Tras el diagnóstico histológico, en el 51,7% (16) se realizó punción lumbar para determinar la concentración de proteínas en líquido cefalorraquídeo (LCR). Se determinó que el 6,5% (2) tuvo un valor ≤60 mg/dL, mientras que el 45,2% (14) tuvo un valor de > 60 mg/dL y en el 48,4% (15) no pudo conocerse la concentración de proteínas en LCR debido que presentaron hipertensión endocraneana.

Con respecto al nivel sérico de deshidrogenasa láctica, el 61,3% (19) tuvo ≤550 UI/L y el 35,5% (11) tuvo >550 UI/L. El 3,2% (1) no presentó datos sobre el nivel de DHL(8).

Los hallazgos serológicos estuvieron disponibles en todos los casos, el 90,3% (28) fueron inmunocompetentes y 9,7% (3) inmunodeprimidos (2 casos fueron VIH positivo con tratamiento antirretroviral y 1 caso con infección por el virus del Epstein-Barr).

La confirmación del tumor se llevó a cabo en todos los casos mediante biopsia estereotáctica o craneotomía. El 54,8% (17) tuvo cirugía diagnóstica por biopsia estereotáctica, el 45,2% (14) tuvo cirugía con intención curativa, de los cuales 9 casos fueron resección parcial y 5 resección total.

Con respecto al tratamiento individualizado, el

51,6% (16) tuvo quimioterapia (QT) completa, el 29% (9) recibió QT incompleta y el 19,4% (6) no recibió tratamiento, en 2 casos se administró el protocolo terapéutico que no requería de este tratamiento y en los otros 4 no se aplicó quimioterapia debido a la mala situación clínica.

Se aplicó radioterapia (RT) completa en el 48,4% (15), 12,9% (4) recibió RT incompleta, el 38,7% (12) no fue sometido a RT debido a la mala situación clínica, la poca expectativa de supervivencia, si eran mayores de 60 años o porque decidieron continuar el tratamiento en otro hospital. Los pacientes recibieron tratamiento incompleto por razones extramédicas.

Al revisar el tipo de tratamiento post cirugía, se pudo determinar que el 6,5% (2) recibieron sólo RT, el 25,8% (8) recibió solo QT mientras que el 54,8% (17) recibió ambos tratamientos (QT seguida de RT) y el 12,9% (4) no tuvieron ningún tipo de tratamiento post cirugía debido a la mala situación clínica y su pobre estado funcional.

En los pacientes más antiguos se administró el protocolo terapéutico CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) en 2 casos, ESHAP (etopósido, ciplastino, metilprednisolona, citarabina en dosis altas) seguida de RT holocraneal, ASHAP (adriamicina, metilprednisolona, citosina arabinósido, ciplastino); a los demás pacientes se les planteó la opción terapéutica de QT inicial con metotrexato y RT, basada en el protocolo DeAngelis, la cual consiste en administrar 5 ciclos durante un periodo de 10 semanas. Cada ciclo consistió de metotrexato (3,5 g/m² en infusión durante 2 a 3 horas y vincristina 1,4 mg/m² con un tope de 2,8 mg), leucovorina de rescate se inició 24 horas después de la administración de metotrexato (20 mg por vía oral cada 6 horas por 12 dosis). Además del metotrexato y vincristina, se administró la procarbazona (100 mg/m²/ día durante 7 días en el ciclo 1,3 y 5. No se utilizó el reservorio Ommaya, solo punción lumbar para el metotrexato intratecal 12 mg durante 5 ciclos la semana después de cada dosis de metotrexato por vía intravenosa. El MTX intratecal fue seguido por vía oral, leucovorina 10 mg cada 6 horas durante 8 dosis empezando la noche después de la administración del fármaco.

La dexametasona se administró bajo un esquema estándar de 16 mg/día durante la primera semana, 12 mg/día durante la segunda semana, 8 mg/día durante la tercera semana, 6 mg/día durante la cuarta semana, 4 mg/día durante la

quinta semana y 2 mg/día para la sexta semana y luego se suspendió. La dosis de dexametasona puede ser ajustada de acuerdo con el estado neurológico del paciente. Luego recibieron RT holocraneal con una dosis total de 45Gy en fracciones de 1,8 Gy. Si el linfoma ocular estaba presente, ambos ojos fueron incluidos en el campo de RT a una dosis total de 36 Gy en 20 fracciones. Al término de la irradiación craneal, todos los pacientes recibieron 2 ciclos de dosis altas de citarabina. Cada curso consistió en 2 dosis separadas por 24 horas de citarabina 3 g/m²/d infusión durante 3 horas.

La recaída se observó en el 19,4% (6), la enfermedad recurrió en el sitio original (3), en un nuevo sitio en el cerebro (1), en el sitio original y en un nuevo sitio (2). Tras la recaída el tratamiento de segunda línea fue mitoxantrone y AraC, topotecan con temozolamida, metotrexato en alta dosis y RT.

Con respecto al infiltrado extracerebral, el 29% (9) tuvo compromiso extracerebral, de los cuales 16,1% (5) infiltró a los globos oculares y el 12,9% (4) tuvo compromiso de las meninges. El 71% (22) no tuvo infiltrado extracerebral.

En cuanto a la toxicidad por el tratamiento recibido, el 58,1% (18) tuvo toxicidad aguda (la mielosupresión fue la principal, junto con otras fueron fácilmente reversibles), el 6,5% (2) tuvo toxicidad crónica (bradilalia, leucoencefalopatía), el 35,5% (11) no tuvo toxicidad.

Características de la enfermedad

Al momento del diagnóstico el 80,6% (25) presentó cefalea, el 67,7% (21) hipertensión endocraneana, el 54,8% (17) hemiparesia, el 48,4% (15) náuseas o vómitos, el 32,3% (10) ataxia, el 32,3% (10) trastorno del sensorio, el 25,8% (8) parestesias al igual que la disminución de agudeza visual, el 16,1% (5) bradipsiquia, el 12,9% (4) convulsión, el 9,7% (3) diplopía, el 9,7% (3) bradilalia, el 9,7% (3) hemiplejía, evidenció en síndromes neuropsiquiátricos y sólo un caso presentó escotoma (3,2%)

Análisis de sobrevida

De los 31 pacientes, 17 fallecieron y 14 continúan vivos. La mediana de SG para todos los pacientes fue de 10,37 meses (**Figura 1**) y de 20 meses para los inmunocompetentes. No se observaron diferencias significativas con respecto a la edad (P= 0,624), género (P= 0,98) y ubicación de la lesión (P=0,016).

Al evaluarse la SG de acuerdo al estado funcional según ECOG, se observaron diferencias estadísticamente significativas, con una media de SG de 98,66 meses para los pacientes con ECOG <2 comparado a 12,03 meses en los pacientes con ECOG ≥2 (P < 0,001) (**Figura 2**).

Se describieron diferencias significativas en SG con respecto a la cantidad de lesión, con una media de SG de 94,72 meses en pacientes con lesión única y 13,30 meses en pacientes con lesiones múltiples (P= 0,03).

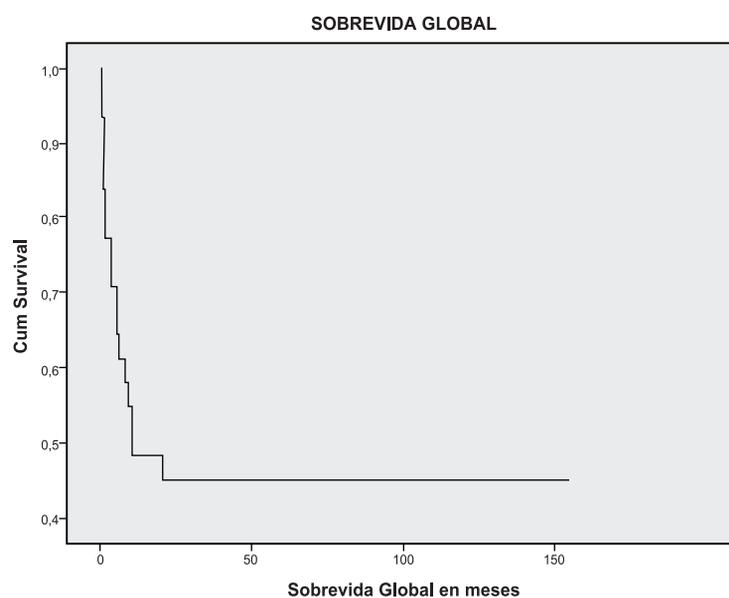


Figura 1. Sobrevida global de todos los pacientes.

De la Cruz et al.

Se observó una media de SG de 66 meses para pacientes con concentración de proteínas en LCR ≤ 60 mg/dL; 81,29 meses en pacientes con proteínas en LCR > 60 mg/dL y 49,46 meses en pacientes que no contaron con dicho examen debido que presentaron hipertensión endocraneana ($P=0,53$). Al evaluarse la SG según nivel sérico de DHL, no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Se observó diferencias con respecto al estado inmunológico ($P=$ No evaluable).

El tipo de intervención quirúrgica tuvo significancia estadística. Se evidenció una media de SG de 111,29 meses para los pacientes sometidos a la cirugía curativa (9 con resección parcial y 5 resección total) y de 27,71 meses para los pacientes sometidos a cirugía diagnóstica por biopsia estereotáctica ($P=0,01$).

En cuanto al tipo de tratamiento, la SG con respecto a la RT, se observaron diferencias significativas ($P < 0,001$), con 96,67 meses para pacientes que recibieron RT completa, 79,98 meses para pacientes que recibieron RT incompleta y 11,05 meses para los pacientes que no recibieron RT.

El tratamiento con QT, tuvo significancia estadística, observándose una media de SG de 100,10 meses para pacientes que recibieron QT completa, 22,58 meses para pacientes que recibieron quimioterapia incompleta y 10,19 meses para pacientes que no recibieron este tratamiento ($P= 0,02$).

El tipo de tratamiento en grupo, tuvo significancia estadística. Se observó una media de SG de 102,33 meses para los pacientes que recibieron QT y RT conjunta y de 22,22 meses para los pacientes que recibieron QT sola, RT sola o que no recibieron ninguno de los 2 tratamientos ($P = 0,004$) (**Figura 3**).

Con respecto al infiltrado extracerebral ($P= 0,43$), con 72,91 meses para los pacientes que tuvieron infiltración a los globos oculares o meninges y 66,02 meses en pacientes que no tuvieron infiltrado extracerebral.

En la SG según la toxicidad del tratamiento recibido, se observaron diferencias significativas ($P= 0,03$), con 87,78 meses para pacientes que tuvieron toxicidad (mielosupresión, bradilalia, somnolencia, leucoencefalopatía) y 36,35 meses para pacientes que no presentaron toxicidad.

Seis pacientes recayeron al tratamiento (19,4%), ocurrió un caso de muerte tóxica, 11 pacientes murieron por progresión de la enfermedad y en 5 pacientes la causa fue desconocida.

Análisis multivariado de factores pronósticos de sobrevida global

El análisis multivariado determinó que de todas las variables identificadas previamente en el análisis univariado, el estado funcional según ECOG era un factor significativamente influyente ($HR= 0,168$; IC 95%: 0,38-0,744; $P=0,01$) (**Tabla 1**).

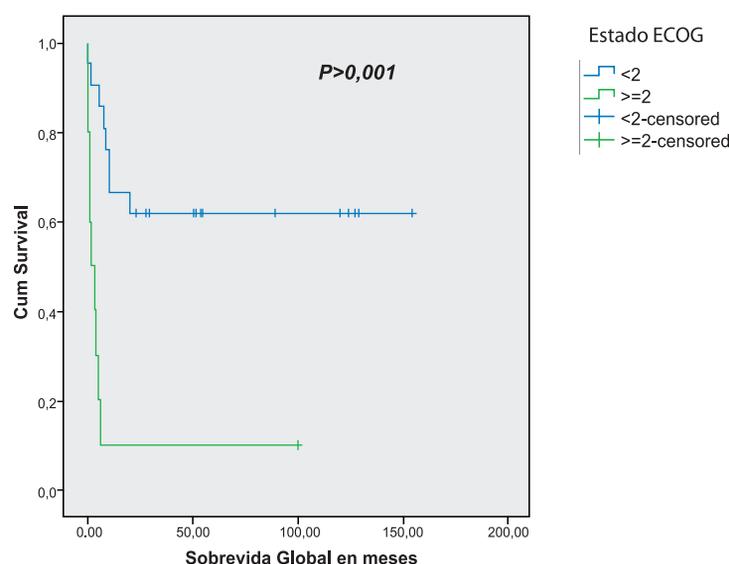


Figura 2. Sobrevida global de pacientes con linfoma cerebral primario según el estado funcional ECOG.

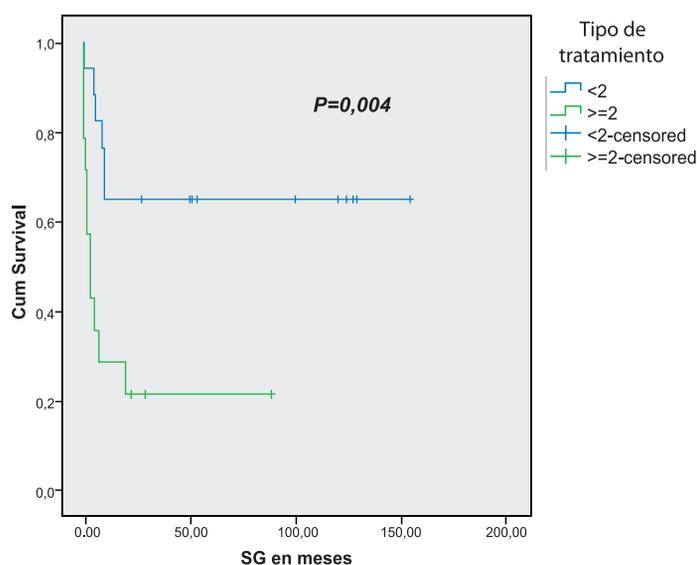


Figura 3. Factores de riesgo para infección con PVH de alto grado.

DISCUSIÓN

El linfoma cerebral primario es un tipo de LNH agresivo y poco frecuente que ha cobrado interés debido al incremento de su incidencia en los últimos 30 años. En el Perú, el Servicio de Neuropatología del Instituto de Ciencias Neurológicas Oscar Trelles Montes, desde sus inicios en el año 1962 hasta junio de 1999, reportó 3 casos.²⁰ En el presente estudio, durante los años de 1995 al 2010 identificamos 35 casos en INEN. Las principales limitaciones del estudio fueron los datos clínicos incompletos, pacientes perdidos en el seguimiento y poca adherencia al tratamiento oncológico.

Todos los pacientes con LPSNC en este estudio fueron evaluados sistemáticamente por métodos que incluyen resonancia magnética (RM) con contraste del cerebro, tomografía computarizada abdominal, torácica y pélvica, aspirado de médula ósea para descartar linfoma sistémico, análisis de LCR mediante punción lumbar con medida de proteínas (en caso de sospecha de hipertensión endocraneana este procedimiento no se realizó), hemograma completo con fórmula leucocitaria, biopsia de hueso, pruebas de función hepática y renal, además se registraron pruebas de serología en todos los casos. Sólo 8 casos (25,8%) fueron sometidos a un examen oftalmológico con lámpara de hendidura para descartar infiltración ocular.

El análisis multivariado mostró que a pesar de que el análisis de Kaplan Meier identificó diversas variables que tenían impacto en la SG, el estado funcional de acuerdo al ECOG era un factor significativamente influyente en ésta; así como el

tipo de tratamiento recibido con QT más RT, siendo también un factor significativamente influyente, a diferencia del estudio realizado en Corea, donde se analizaron 65 pacientes, observándose que la edad ≥ 60 años fue el único factor pronóstico independiente de SG (HR: 2,968; IC 95%, 1,269-6,939).¹²

Un estudio retrospectivo de la International Extranodal Study Group (IELSG) en una cohorte de 378 pacientes inmunocompetentes, describió que en el análisis multivariado: la edad, el ECOG, DHL nivel sérico, la concentración de proteínas del LCR y la participación de las estructuras profundas del cerebro fueron predictores independientes de supervivencia en pacientes con LPSNC. Con una tasa de supervivencia de dos años para los pacientes ≤ 60 años, del 46%, para el estado funcional ECOG < 2 , una tasa de supervivencia del 50%, nivel normal de la LDH del 49%, concentración normal de proteínas en el LCR de 61% y la ausencia de la participación de las regiones profundas del cerebro del 42%.²¹

En nuestro estudio el estado funcional fue también indicador pronóstico similar al modelo pronóstico del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) basado en la edad, estado general (ECOG > 1 o al índice de Karnofsky [KPS] $< 70\%$), con 3 clases distintas de pronóstico: Clase 1 (edad < 50 años), clase 2 (edad ≥ 50 años o KPS $\geq 70\%$), y la clase 3 (edad ≥ 50 años y KPS $< 70\%$).²²

En el análisis de SG de este estudio, se determinó una mayor mediana de SG (10,4 meses) a diferencia del estudio realizado en EE.UU entre los años 1975 - 1999 en 2462 pacientes con una mediana de supervivencia de 4 meses para

De la Cruz et al.

Tabla 1. Análisis multivariado de los factores que influyen en la sobrevida global.

Factores (variables)	Univariado		Multivariado	
	Meses (media)	P	HR (IC95%)	P
Grupo de edad				
<60 años	64,10		—	—
≥60 años	56,67	0,624		
Género				
Masculino	60,55		—	—
Femenino	73,40	0,98		
Estado ECOG				0,006
<2	98,66		1	
≥2	12,03	<0,001	0,166 (0,047-0,591)	
Ubicación de lesión				
Supratentorial	67,46	0,16		
Infratentorial	101,68		—	—
Ambas	4,31			
Cantidad de lesión				0,369
Única	94,72	0,03	1	
Múltiple	13,30		0,575 (0,172-1,923)	
Estado Inmunológico				
Inmunocompetentes	74,52		—	—
Inmunodeprimidos	18,71	NE		
Inf. Extracerebrales				
Sí	72,91		—	—
No	66,22	0,43		
Tipo de cirugía				0,266
Diagnóstica	27,71		1	
Curativa	111,29	0,01	2,121 (0,564-7,974)	
Radioterapia				
No	11,05			
Rt completa	96,67		—	—
Rt incompleta	79,98	<0,001		
Quimioterapia				
No	10,19			
Qt completa	100,10		—	—
Qt incompleta	22,58	0,02		
DHL				
≤550 UI/L	92,19			
>550 UI/L	35,09		—	—
No tiene	5,37	0,08		
Pr LCR				
≤60 mg/dL	66			
>60 mg/dL	81,29		—	—
No tiene	49,46	0,53		
Tratamiento post quirúrgico (grupo)				0,01
Otros	22,22		1	
Qt + Rt	102,33	0,004	0,168 (0,38-0,74)	
Toxicidad				0,860
No	36,35		1	
Aguda	87,78	0,03	1133 (0,284-4,523)	

Abreviaturas: DHL, Deshidrogenasa láctica; LCR, Líquido Cefalorraquídeo; QT, Quimioterapia; RT, Radioterapia.

toda la cohorte y de 9 meses para la cohorte de inmunocompetentes, excluyendo a los casos de VIH/ SIDA (n = 1565)²³, mientras que en el estudio de Corea por **Kim et al.** se observó una mediana de supervivencia global de 36,1 meses.¹² En una cohorte española con 5 casos de linfoma cerebral primario, la supervivencia media tras el diagnóstico fue de 25,6 meses.⁹ **Raez et al.**, estudiaron a 75 pacientes con LPSNC y SIDA describiendo una media de supervivencia de 2,2 meses y el 75% de los pacientes no sobrevivieron más de 4 meses.²⁴ En este estudio la mediana de edad fue de 43 años a diferencia del estudio por **Ferreri et al.** con 378 pacientes en 23 centros de 5 países diferentes, que fue de 61 años²¹, al igual que un estudio en México de **Guinto et al.** de 22 pacientes con distribución por sexo equitativa.¹⁹ **DeAngelis et al.** estudiaron a 98 pacientes con LPSNC y la edad media fue de 56,5 años²⁵, similar al estudio de **Zaspe et al.** en el hospital de Navarra con una edad media de 56,8 años.⁹

En este estudio no encontramos diferencias significativas respecto al sexo y la edad. En cuanto al sexo masculino fue de 64,5% (20 pacientes) comparado al 35,5%(11) que fueron mujeres similar al estudio por **De Angelis et al.**²⁵, con 54% de varones y al estudio en la India, con 66 casos entre enero de 1997 a diciembre de 2009, con edad media de 46 años, con la igualdad de hombre a mujer (1:1) (10), similar al estudio de México de 22 pacientes con distribución por sexo equitativa.¹⁹

Al momento del diagnóstico en este estudio, los síntomas y signos más frecuentes fueron similares al estudio realizados en México.¹⁹ En España, **Gelabert-Gonzales et al.** analizaron 24 pacientes y presentaron como signos más frecuentes al deterioro cognitivo (33,4%) y la cefalea (22,5%).²⁶ En la India, con 82% (54) de los pacientes presentaron los síntomas de la hipertensión intracraneal, déficit neurológico focal 47% (31) síndromes neuropsiquiátricos 23% (15).¹⁰

En este estudio, el 64,5% (20) tuvo lesión única mientras que el 35,5% (11) tuvo lesiones múltiples y la SG fue de 94,7 meses en pacientes con lesión única y 13,3 meses en pacientes con lesiones múltiples (P= 0,03), similar al estudio en España, 75% (18) presentaban lesión única y 25% (6) entre 2-4 lesiones. El hemisferio más afectado fue el derecho, donde se localizaban 16 tumores (48,6%), en el izquierdo se identificaron 12 (36,3%) y los 5 restantes (15,1%) ubicados en el cuerpo calloso, hemisferio cerebeloso y ventrículos laterales.²⁶ En la India, la mayoría de las lesiones se localizaron en la región supratentorial y el lóbulo frontal fue la ubicación más común¹⁰, similar a nuestro estudio donde la mayoría de lesiones se ubicaron en la región supratentorial con el 77,4% (24), el 16,1% (5) a la región infratentorial y en

ambas regiones el 6,5% (2) sin embargo el lóbulo parietal fue la ubicación más común.

En Colombia, en un estudio de 12 pacientes, el linfoma B no Hodgkin de células gigantes con patrón difuso fue el tumor más frecuente con un 83,3%; 8,35% correspondió a linfoma de células T, 8,35% a linfoma de Burkitt²⁷; algo similar se pudo determinar en este estudio, presentando con mayor frecuencia al linfoma no hodgkin difuso de células grandes B con el 90,3% de los casos (28), 9,7% (3) presentaron otro tipo de histología (el 6,5% (2) linfoma originado de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) y el 3,2% (1) linfoma tipo T). En Miami, en un estudio de 75 pacientes con LPSNC y SIDA realizado por **Raez et al.**, las histologías más comunes fueron linfoma de células grandes B e inmunoblástico.²⁴ En España, **Gelabert-Gonzales et al.**, mostró una distribución histológica donde el 91,6% (22) correspondía a linfoma tipo B, un caso de linfoma anaplásico de células gigantes y otro a linfoma de células T.²⁶

El nivel de proteínas en LCR como predictor de supervivencia es problemático porque la punción lumbar diagnóstica no es factible en todos los pacientes con LPSNC. El uso de variables de LCR podría introducir un sesgo, ya que se puede evaluar sólo en un subgrupo seleccionado.²¹ En nuestro estudio, en un grupo de pacientes, no pudo conocerse la concentración de proteínas en LCR debido a la sospecha de hipertensión endocraneana. La afectación meníngea incrementa los índices de positividad en los resultados. La analítica del LCR es importante no sólo para orientar el diagnóstico sino también porque tiene connotaciones terapéuticas. La presencia intratecal de células tumorales justifica el empleo de terapia intratecal.²⁶

En el presente estudio, no se observó la influencia de los niveles de DHL en la SG a diferencia del estudio realizado por **Ferreri et al.**, que presentó un nivel elevado de DHL en 69 (35%) de los 195 evaluados (P= 0,008).²¹ Debido a la naturaleza retrospectiva de los estudios realizados muchas veces resultan datos incompletos lo cual no permite evaluar la importancia pronóstica del DHL.

En un estudio retrospectivo de 75 pacientes diagnosticados con LPSNC relacionado con SIDA entre los años 1986-1995 en el Jackson Memorial Hospital Escuela de medicina de la Universidad de Miami en Florida²⁴, la supervivencia promedio de los pacientes en este estudio fue solamente de 2,2

meses y el 75% de los pacientes no sobrevivió más de 4 meses. En este estudio la supervivencia fue mayor, el 90,3% fueron inmunocompetentes y 9,7% fueron inmunodeprimidos (2 fueron VIH positivo con tratamiento antiretroviral y 1 caso infección por el virus del Epstein-Barr), y se pudo observar diferencias con respecto al estado inmunológico, aunque sin alcanzar significancia estadística; 74,5 meses para los pacientes inmunocompetentes y 18,7 meses para los pacientes inmunodeprimidos ($P=0,47$).

El tratamiento se inicia después del procedimiento quirúrgico que lleva al diagnóstico. En nuestra experiencia se realizó en el 54,8% de cirugía diagnóstica por biopsia estereotáctica, el 45,2% con cirugía de intención curativa (de los cuales 9 casos fueron resección parcial y 5 resección total). A diferencia del estudio en España realizado por **Gelabert-Gonzales et al.** donde se realizó craneotomía en 54,1% (13) y biopsia estereotáctica en 11 casos. Nuestro estudio coincide con la mayoría de series ya que suele realizarse mediante biopsia debido a que muchos de ellos tienen una localización profunda o multicéntrica; además no se ha podido demostrar que una resección amplia tenga mejor pronóstico que la realización de una biopsia. Aunque en nuestro estudio en el análisis univariado fue significativo ($P=0,01$), al momento de realizar el análisis de multivariantes no tuvo mayor significancia.

Nuestro estudio también fue similar al realizado en Colombia²⁷, que evaluó a 12 pacientes con diagnóstico de LPSNC en el servicio de neuropatología de la Universidad de Antioquia (2004 al 2011). El diagnóstico se hizo por medio de biopsia estereotáctica en el 66,6 % y resección en el 25 %. No realizaron resección por craneotomía porque podía ocasionar déficit neurológico, además retrasaría el inicio del tratamiento oncológico y no mejora la supervivencia.^{28, 29}

La edad y el estado funcional son los dos únicos factores pronósticos universalmente aceptados.²⁹⁻³⁹ Varios otros parámetros pronósticos potenciales, tales como histotipo⁴⁰, duración de los síntomas, la localización infratentorial y la participación bilateral del cerebro^{35,36}, se han propuesto, pero han podido ser confirmados en estudios posteriores, lo que se confirma con este estudio en donde se evaluó al tipo histológico, localización de la lesión y no se encontró mayor significancia estadística.

El tratamiento se basó en la corticoterapia, QT y RT al igual que la literatura. En los pacientes más antiguos de este estudio se administró el protocolo

terapéutico CHOP en 2 casos, que produjo una buena respuesta inicial ya que la mayoría del tumor no estaba protegido por la BHE, pero los siguientes ciclos no consiguieron erradicar los restos del linfoma, debido probablemente a que con las primeras dosis se normaliza la BHE.²⁸ Los esquemas tradicionales para linfoma sistémico (CHOP) no son esquemas efectivos al no pasar la barrera hematoencefálica (BHE).²⁸ Otros tratamientos fueron seguidos de RT holocraneal en 1 caso, ASHAP en 1 caso; 2 casos se trataron sólo con RT, a los demás pacientes (19) se les planteó la opción terapéutica de quimioterapia inicial con metotrexato y radioterapia holocraneal, basado en el protocolo DeAngelis como protocolo estándar de tratamiento actual de los linfomas cerebrales primarios y 2 casos se propuso el DeAngelis, sin RT.

La QT es importante como tratamiento único en los pacientes mayores de 60 años, ya que pueden tener remisión completa con dosis altas de metotrexato, lo cual se aplicó en nuestro estudio con el esquema De Angelis sin RT. El metotrexato (MTX) y la citarabina (AraC) son los fármacos más activos y son usados en el esquema DeAngelis, los regímenes de tratamiento que incluyen estos fármacos y la radioterapia consiguen una tasa de respuesta cercana al 80%.²⁵

En los pacientes con enfermedad intraocular el tratamiento fue con altas dosis de MTX basado en quimioterapia seguida de RT holocraneal y ocular, ya que así resulta un mejor control de la enfermedad. En los pacientes con histología de linfoma de la zona marginal (MALT), se trató solo con radioterapia ya que los linfomas B de bajo grado son linfomas que avanzan muy lento y de relativa "poca agresividad". En nuestro estudio el tipo de tratamiento tuvo significancia estadística ($P=0,004$), observándose una supervivencia más larga que la reportada en una serie de casos en México¹⁹, en donde la supervivencia promedio en 12 pacientes tratados únicamente con RT fue de 11 meses en los pacientes radiados y de 36 meses en los 10 pacientes restantes que recibieron además tratamiento con metotrexato. Nuestros resultados fueron similares a los reportados por **DeAngelis et al.**²⁵, quienes muestran una mayor supervivencia con la combinación de QT más RT en comparación con los informes anteriores de RT sola. En otro estudio de fase II que involucró 46 pacientes de 12 centros en Australia y Nueva Zelanda entre 1991 y 1997 donde el protocolo consistió en metotrexato 1 g/m² en los días 1 y 8 seguido de irradiación craneal el día 15. Una dosis de todo el cerebro de 45 Gy fue seguido de un

supervivencia fue de 33 meses, con 2 años de probabilidad de supervivencia del 62%.²⁷ M. **Gelabert- Gonzáles et al**²⁶, en los pacientes más antiguos de su serie se administró el protocolo terapéutico consistente en CHOP (11 casos) o MOPP (clormetina, vincristina, procarbina y prednisona) (1); en los 9 pacientes restantes se emplearon diferentes pautas de QT en donde estaba incluido en MTX.

La neurotoxicidad es un problema importante en los pacientes que reciben tratamiento combinado con QT y RT, confirmado en nuestro estudio. En los pacientes mayores de 60 años el riesgo es prácticamente del 100% y se desaconseja la RT si el LPSNC está en remisión al acabar la QT. En el estudio de **De Angelis et al**²⁵, la mielosupresión fue la principal toxicidad aguda junto con confusión, somnolencia y dolor de cabeza; 12 pacientes presentaron toxicidad tardía grave neurológica caracterizada principalmente por leucoencefalopatía; similar a nuestro estudio con el 58,1% de toxicidad aguda (la mielosupresión fue la principal toxicidad aguda junto con otras toxicidades que fueron fácilmente reversibles), el 6,5% de toxicidad crónica (bradilalia, leucoencefalopatía) y el 35,5% sin toxicidad, debido a que no se les administró tratamiento o porque no presentaron toxicidad al tratamiento dado.

El tratamiento de las recaídas, aunque actualmente no hay una estrategia única, debe considerarse en función de la edad del paciente, el estado funcional y los tratamientos previos. En nuestro estudio, la recaída se observó en el 19,4%. El estudio de **Soussain et al**⁴², muestra que la QT intensiva más células madre hematopoyéticas de rescate es eficaz en LPSNC refractario o recurrente o con linfoma intraocular. Otros fármacos como la temozolamida, agente aquirante oral, se ha asociado con una excelente tolerabilidad, en un año la SG fue de 31% en pacientes refractarios a altas dosis de MTX, también encontramos al Topotecán, activo en la recaída pero no se prescribe debido a la corta duración.⁴³

El análisis estadístico llevado a cabo en pequeñas series retrospectivas no ha permitido la identificación de parámetros con un valor predictivo independiente. Lo que sucede en nuestro estudio con sólo 31 pacientes con linfoma cerebral primario.

La identificación de factores pronósticos fiables y validados es un tema importante en LPSNC, su impacto en la supervivencia se ha considerado como más importante que el efecto del tratamiento^{30,39} y

permite la aplicación de estrategias terapéuticas ajustadas según el riesgo.

En conclusión, el tratamiento quimioterapia más radioterapia y estado funcional fueron los factores pronósticos de SG. Nuestro estudio confirma que el cambio de regímenes de tratamiento, basados en la quimioterapia con metotrexate y la radioterapia holocraneal, ha mejorado el pronóstico de estos pacientes. Desafortunadamente, la neurotoxicidad asociada a este tratamiento es muy elevada, especialmente en los pacientes mayores de 60 años, lo que se confirma en este estudio.

REFERENCIAS

1. Singh AD, Lewis H, Schachat AP. Primary lymphoma of the central nervous system. *Ophthalmol Clin North Am* 2005; 18: 199-207.
2. Revista Oficial Sociedad Peruana de Neurocirugía, Guías clínicas de tumores cerebrales, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Hospital Guillermo Almenara, ESSALUD. 2007, Pag 17-23.
3. Bailey P. Intracranial sarcomatous tumors of leptomeningeal origin. *Arch Surg* 1929;18:1359-1402.
4. Víctor Hugo Jimenez y col, Linfoma primario del sistema nervioso central: epidemiología, biología, diagnóstico y tratamiento. *Med Int Mex* 2007;23:66-77.
5. Olson JE, Janney CA, Rao RD, et al. The continuing increase in the incidence of primary central nervous system non-Hodgkin lymphoma: a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *Cancer* 2002;95:1504-10.
6. Fabio M. Iwamoto, MD, Lisa M. DeAngelis, MD. An Update on Primary Central Nervous System Lymphoma. *Hematol Oncol Clin N Am* 20 (2006) 1267-1285.
7. Batara JF, Grossman SA. Primary central nervous system lymphomas. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 671-675.
8. Hao D, DiFrancesco LM, Brasher P.M, deMetz C, Fulton DS, DeAngelis LM et al. Is primary CNS lymphoma really becoming more common? A population-based study of incidence, clinicopathological features and outcomes in Alberta from 1975 to 1996. *Ann Oncol* 1999; 10: 65-70. Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. *Gynecol Oncol*. 2010; 117:5-10.
9. I. Zazpe, P. de Llano, A. Gorosquieta, T. Cabada, T. Tuñón, A. Vázquez, J. Azcona, A. Gallo-Ruiz, E. Portillo. Linfoma cerebral primario: revisión bibliográfica y experiencia en el Hospital de Navarra en los últimos 5 años (2000-2004). *An. Sist. Sanit. Navar*. 2005; 28 (3): 367-377.
10. S Pasricha, A Gupta, J Gawande, P Trivedi, D Patel. El linfoma primario del sistema nervioso central: un estudio de las características clínico-patológicas y la tendencia en el oeste de India. *Indian Journal of cancer* 2011; 48 (2); 199-203.
11. Camilleri-Broet S, Davi F, Feuillard J, Seilhean D, Michiels JF, Brousset P et al. AIDS-related primary brain lymphomas: histopathologic and immunohistochemical study of 51 cases. The French study group for HIV-associated tumors. *Hum Pathol* 1997; 28: 367-374.
12. Jeong Eun Kim, Dok Hyun Yoon, et al, La recaída de patrones y factores pronósticos en pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central, *Corea J Hematología* 2012 Marzo, 47 (1): 60-66.
13. Pirotte B, Levivier M, Goldmann S, Brucher JM, et al. Glucocorticoid induced long term remission in primary cerebral lymphoma: case report and review of the literature. *J Neurooncol* 1997;32:63-9.
14. Shibata S. Sites of origin of primary intracerebral malignant lymphoma. *Neurosurgery* 1989;25:14-9
15. Nelson Df, Martz Kl, Bonner H, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the brain: can high dose, large volume radiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG): RTOG 8315. *Int J Radiat*

- Oncol Biol Phys 1992; 23:917.
16. Hoang-Xuan K, Camilleri-Broet S, Soussain C. Recent advances in primary CNS lymphoma. *Curr Opin Oncol* 2004; 16: 601-606.
 17. Yamanaka R, Tanaka R. Advances for the treatment of primary central nervous system lymphoma (review). *Oncol Rep* 2004; 12: 563-568.
 18. Shenkier TN, Blay JY, O'Neill BP, Poortmans P, Thiel E, Jahnke K et al. Primary CNS lymphoma of T-cell origin: a descriptive analysis from the international primary CNS lymphoma collaborative group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2233-2239.
 19. Gerardo Guinto-Balazar, Ignacio Félix-Espinoza, Salvador De Anda Ponce-de León, Norma C. Aréchiga-Ramos, Víctor Arteaga-Larios, y Kalman Kovacs, Linfoma primario del sistema nervioso central en pacientes inmunocompetentes. *Gac. Méd. Méx* v.141 n.6 México nov./dic. 2005.
 20. Adriana Ciudad, Diana Rivas, Peggy Martínez. Reporte preliminar de diagnósticos realizados en un Servicio de Neuropatología. *Rev. Per. Neurol.*1999; 5(2): 62-65. Se encuentra disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/neurologia/v05_n2/reporte_prelimi.htm
 21. Andre´s J.M. Ferreri, Jean-Yves Blay, Michele Reni, Felice Pasini, Michele Spina, Achille Ambrosetti, y colaboradores , Prognostic Scoring System for Primary CNS Lymphomas: The International Extranodal Lymphoma Study Group Experience by American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 21:266-272. © 2003.
 22. Lauren E. Abrey, Leah Ben-Porat, Katherine S.Panageas, Joachim Yahalom, et al. Linfoma primario del sistema nervioso central: Modelo de Pronóstico Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.2006, *JCO* 24(36): 5711-5715.Panageas KS, EB Elkin, DeAngelis LM, L, Ben-Porat, LE Abrey, Tendencias en la supervivencia del linfoma primario del sistema nervioso central, 1975-1999: un análisis basado en la población. *American Cancer Society* 2005, 104 (11):2466-72.
 23. Ruez Luis E, Angulo Juanita, Restrepo Alvaro. Diagnóstico y tratamiento de pacientes con linfomas primarios del sistema nervioso central (LPSN) y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).*Rev Med Hered* 1999; 10: 96-104.
 24. Lisa M.DeAngelis, Wendy Seiferheld,S.Clifford Schold, Barbara Fisher, and Christopher J.Shultz. Combination Chemotherapy and Radiotherapy for Primary Central Nervous System Lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. *J Clin Oncol* 20: 4643-4648 2002.
 25. M.Gelabert-Gonzales, D. Castro Bouzas, R. Serramito-García, C.Friero Dantas y E. Aran Echabe. Linfomas primarios del sistema nervioso central. *Sociedad española de neurología.* 2012, 30(20):1-9.
 26. Jorge Andrés Jiménez A, Salomé Martínez L, Juan Pablo Gómez E et al. Linfoma primario del sistema nervioso central: serie de casos. *Acta Neurol Colomb* Vol. 28 No. 1 Marzo 2012.
 27. Carole Soussain, Florencia Suzan et al. los resultados de la quimioterapia intensiva seguida de células madre hematopoyéticas de rescate en 22 pacientes con linfoma primario del SNC refractario o recurrente o el linfoma intraocular. *JCO* 2001. 19 (3): 742-749.
 28. Ferreri AJM. How I treat primary CNS lymphoma. *Blood.*2011;118: 510—22.
 29. Corry J, Smith JG, Wirth A, et al: Primary central nervous system lymphoma: Age and performance status are more important than treatment modality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 41:615-620, 1999.
 30. Abrey LE, Yahalom J, Deangelis LM: Treatment for primary CNS lymphoma: The next step. *J Clin Oncol* 18:3144-3150, 2000.
 31. Nelson DF, Martz KL, Bonner H, et al: Non-Hodgkin's lymphoma of the brain: Can high dose, large volume radiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG): RTOG 8315. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23:9-17, 1992.
 32. Fine HA, Mayer RJ: Primary central nervous system lymphoma. *Ann Intern Med* 119:1093-1104, 1993.
 33. Maher EA, Fine HA: Primary CNS lymphoma. *Semin Oncol* 26:346- 356, 1999.
 34. Michalski JM, Garcia DM, Kase E, et al: Primary central nervous system lymphoma: Analysis of prognostic variables and patterns of treatment failure. *Radiology* 176:855-860, 1990.
 35. . Pollack IF, Lunsford LD, Flickinger JC, et al: Prognostic factors in the diagnosis and treatment of primary central nervous system lymphoma. *Cancer* 63:939-947, 1989.
 36. Jellinger KA, Paulus W: Primary central nervous system lymphomas: An update. *J Cancer Res Clin Oncol* 119:7-27, 1992.
 37. Shibamoto Y, Sasai K, Oya N, et al: Systemic chemotherapy with vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin and prednisolone following radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: A phase II study. *J Neurooncol* 42:161-167, 1999.
 38. Hayabuchi N, Shibamoto Y, Onizuka Y: Primary central nervous system lymphoma in Japan: A nationwide survey. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44:265-272, 1999.
 39. Helle TL, Britt RH, Colby TV: Primary lymphoma of the central nervous system: Clinicopathological study of experience at Stanford. *J Neurosurg* 60:94-103,1984.
 40. O'Brien, D. Roos, G. Pratt, K. Liew, M. Barton, M. Poulsen, I. Olver, and G. Trotter, Phase II Multicenter Study of Brief Single-Agent Methotrexate Followed by Irradiation in Primary CNS Lymphoma, *J Clin Oncol* 18:519-526. © 2000 by American Society of Clinical Oncology.
 41. O'Brien, D. Roos, G. Pratt, K. Liew, M. Barton, M. Poulsen, I. Olver, and G. Trotter, Phase II Multicenter Study of Brief Single-Agent Methotrexate Followed by Irradiation in Primary CNS Lymphoma, *J Clin Oncol* 18:519-526. © 2000 by American Society of Clinical Oncology.
 42. Andrés JM Ferreri, ¿Cómo tratar el linfoma primario del SNC? *Journal of The American society of hematology* 2011.108(3): 510-522.

Financiamiento

El presente trabajo de investigación fue financiado por los autores.

Declaración de conflictos de intereses: Los autores declaran que no existen potenciales conflictos de intereses con esta investigación.

Hepatocarcinoma en paciente pediátrico

Hepatocarcinoma in a pediatric patient

Sharon Chavez¹, Gloria Paredes²

RESUMEN

En este artículo se describe el caso de una paciente pediátrica de 8 años de edad, con una tumoración abdominal correspondiente a un hepatocarcinoma trabecular que recibió tratamiento con quimioterapia neoadyuvante y luego terapia blanco con sorafenib, obteniéndose una respuesta parcial para luego ser sometida a lobectomía y a tratamiento adyuvante con sorafenib.

ABSTRACT

In this article we describe the case of a pediatric patient of 8 years old, with a abdominal tumor corresponding to a trabecular hepatocarcinoma who received treatment with neoadjuvant chemotherapy and then a target therapy with sorafenib, obtaining a partial response. After previous treatment the patient went through a lobectomy and adjuvant treatment with sorafenib.

Palabras clave: *Hepatocarcinoma, paciente pediátrico.* **Key words:** *Hepatocarcinoma, pediatric patient.*

Afiliaciones:

1, Oncología pediátrica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

2, Unidad de oncología pediátrica, Hospital Nacional Edgardo Rebagliatti Martins.

Autor para correspondencia:

Gloria paredes

Unidad de Oncología Pediátrica

Hospital Nacional Edgardo Rebagliatti Martins

Teléfono: 998166871

Email: gloriaparedes2000@yahoo.com

Recibido el 15 de julio de 2012

Aceptado para publicación el 16 de marzo de 2013

INTRODUCCIÓN

Los tumores hepáticos constituyen cerca del 1,1% de las neoplasias malignas en la población pediátrica. Dos tercios de estos corresponden a hepatoblastoma. El carcinoma hepatocelular es el segundo en frecuencia.¹

El hepatocarcinoma o carcinoma hepatocelular es una neoplasia de rara frecuencia en menores de 5 años, ya que el 90% de los tumores hepáticos que se presentan a esta edad son hepatoblastomas; sin embargo, el hepatocarcinoma representa el 87% de las neoplasias hepáticas en pacientes con edades comprendidas entre 15 y 19 años, que tengan un historial de enfermedad hepática previa.^{2,3}

Su presencia está asociada a pacientes con cirrosis hepática o con hepatitis crónica viral. Se ha podido ver que el riesgo de cirrosis debido a hepatitis B se ve incrementado en 8 veces; mientras que por hepatitis C, en 4 veces.⁴

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se presenta una paciente de sexo femenino de 8 años, natural y procedente de Iquitos, sin antecedentes patológicos personales ni familiares de

relevancia, con un tiempo de enfermedad de 3 meses, de inicio insidioso y curso progresivo, caracterizado por dolor abdominal, hiporexia y tumoración abdominal.

La paciente presentó dolor abdominal tres meses antes del ingreso, de tipo sordo difuso con predominio en el epigastrio, asociado a hiporexia, el que aumentó de intensidad luego de presentar un traumatismo abdominal leve. Fue conducida al centro de salud donde se evidenció al examen físico, tumoración epigástrica y al Hospital Nacional Edgardo Rebagliatti Martins (HNERM) para practicársele los estudios correspondientes.

A la valoración inicial la paciente pesaba 20 kg, mostrándose despierta, activa y orientada (ECOG >2), en aparente regular estado general y nutricional, sin palidez, estigmas hepáticos, ictericia, hematomas o petequias. Presentó signos vitales, examen torácico y cardiovascular dentro de los valores normales.

La revisión abdominal mostró RHA (+) blando, poco depresible, se palpó tumoración a nivel de epigastrio de consistencia dura no móvil de 5 x 10 cm. La ecografía abdominal evidenció una tumoración sólida heterogénea de 8,2 x 8,7 x 9,3 cm que

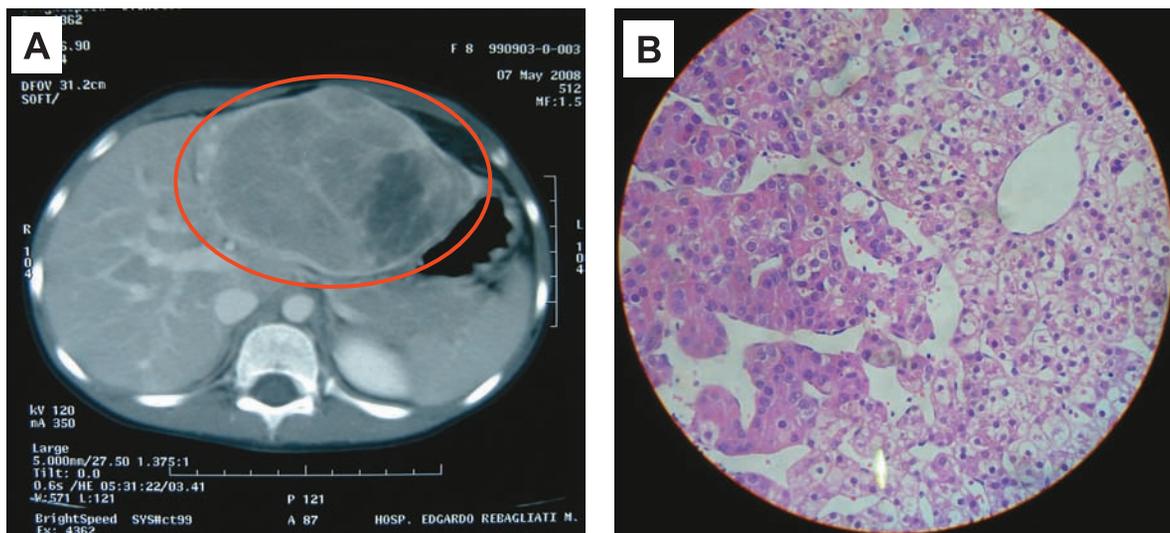


Figura 1. A) Tomografía basal. B) Biopsia percutánea de hígado que nos muestra un hepatocarcinoma medianamente diferenciado.

comprometía el lóbulo hepático izquierdo, no hubo signos de trombosis ni de hipertensión portal. La tomografía computarizada mostró una lesión sólida neoformativa heterogénea de 7,0 x 7,7 x 8,7 cm que comprometía casi la totalidad del lóbulo izquierdo y estaba aparentemente encapsulada, con captación moderada y heterogénea del contraste, sin metástasis, además de pequeñas adenopatías retroperitoneales inter cavo – aórticas menores de 1 cm (Figura 1A). La gammagrafía ósea no evidenció compromiso metastásico a distancia.

El examen de laboratorio (hemograma, perfil bioquímico y de coagulación) mostró resultados normales excepto por el valor de la α -feto proteína (AFP) el cual fue de 13 488 ng/ml.

La impresión diagnóstica fue de una tumoración hepática. Se llevó a cabo un diagnóstico diferencial para hepatoblastoma, hepatocarcinoma, hemangioma y sarcoma hepático.

La paciente fue sometida a una biopsia percutánea con guía ecográfica, la cual reveló que se trataba de un hepatocarcinoma medianamente diferenciado tipo trabecular; no hubo cirrosis o virus hepatitis B (Figura 1B).

Luego de la prueba, se catalogó como hepatocarcinoma PRETEXT III (según SIOPEL, Childhood Liver Tumours Strategy Group) y se decidió iniciar tratamiento con quimioterapia neoadyuvante según el protocolo SIOPEL 3 de Alto Riesgo (mayo del 2008).

La paciente fue reevaluada en la semana 7, se obtuvo un nivel de AFP de 2 778 ng/ml; en la tomografía de control se observó que el tamaño de

la tumoración hepática no presentó variación en sus dimensiones, además de la persistencia de pequeñas adenopatías retroperitoneales (Figura 2A).

Se cataloga como enfermedad estable (SD) según SIOPEL. En una reunión del Servicio de Oncología Pediátrica se decidió asociar al protocolo de quimioterapia instaurada, el inhibidor de tirosina quinasa sorafenib a la dosis de 250 mg/m²/día¹, recibiendo el tratamiento con sorafenib por 15 días, sin que se reporte ningún efecto adverso inmediato significativo.

Al finalizar la quimioterapia neoadyuvante, el valor de la AFP es de 58,3 ng/ml. La tomografía de control mostró que la tumoración hepática había reducido su tamaño, siendo su diámetro mayor de 4 cm y el resto del parénquima hepático era de aspecto homogéneo (Figura 2B).

La paciente fue sometida a una resección quirúrgica practicándosele una hepatectomía izquierda. En la pieza operatoria se encontró una tumoración ovoidea de 2,5 x 2,5 x 3,5 cm con hepatocarcinoma viable en un 70% y con áreas de fibrosis, necrosis e inflamación crónica, estando los bordes quirúrgicos libres de infiltración neoplásica.

Finaliza tratamiento de quimioterapia y sorafenib en enero del 2009 sin presentar reacciones adversas al medicamento.

Se le realizaron nuevos controles de AFP y TEM tórax abdomen pelvis cada tres meses. El último control (mayo del 2010) reveló una tomografía con resultados normales y el valor de AFP en 1,3 mg/dl (Figura 2C).

DISCUSIÓN

Los pacientes pediátricos con hepatocarcinoma, son sometidos a protocolo basado en quimioterapia y cirugía. En la actualidad, algunos casos son sometidos a trasplante hepático.⁵

El objetivo terapéutico en el manejo de tumores hepáticos malignos en niños es la extirpación total del tumor, pues de hecho, sólo aquellos en quienes se ha logrado una resección completa del tumor pueden ser curados definitivamente. Sin embargo, ya que la resección primaria del tumor no es posible en un 60% de casos, debido al gran tamaño del tumor y al compromiso de múltiples sectores hepáticos, es necesario el tratamiento neoadyuvante.⁵

El grupo de estudio de la SIOPEL propugna el uso de la quimioterapia neoadyuvante para reducir el tamaño tumoral y facilitar una resección más radical y sencilla.^{6,7,8} En el caso de nuestra paciente, el

tumor hepático fue catalogado como PRETEXT III por lo que se decidió brindar tratamiento con quimioterapia neoadyuvante. No obstante, debe tenerse en cuenta que a pesar del tratamiento agresivo con quimioterapia, un 25 – 30% de tumores inicialmente no resecables son resistentes al tratamiento y continúan siendo no tributarios de tratamiento quirúrgico^{5,7,8}, como es el caso de nuestra paciente.

Los hepatocarcinomas en niños y adultos tienen características patológicas muy similares. Estudios preclínicos han demostrado que la vía Raf/MAPK-ERK kinasa (MEK)/kinasa regulada por señal extracelular (ERK) juega un rol importante en el carcinoma hepatocelular.⁹ Más aún, la sobreexpresión de MEK-1 activado favorece el crecimiento y supervivencia tumoral al evitar la apoptosis. Asimismo, los hepatocarcinomas son altamente vascularizados, de tal manera que el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) contribuye al desarrollo tumoral y al desarrollo de metástasis.¹⁰

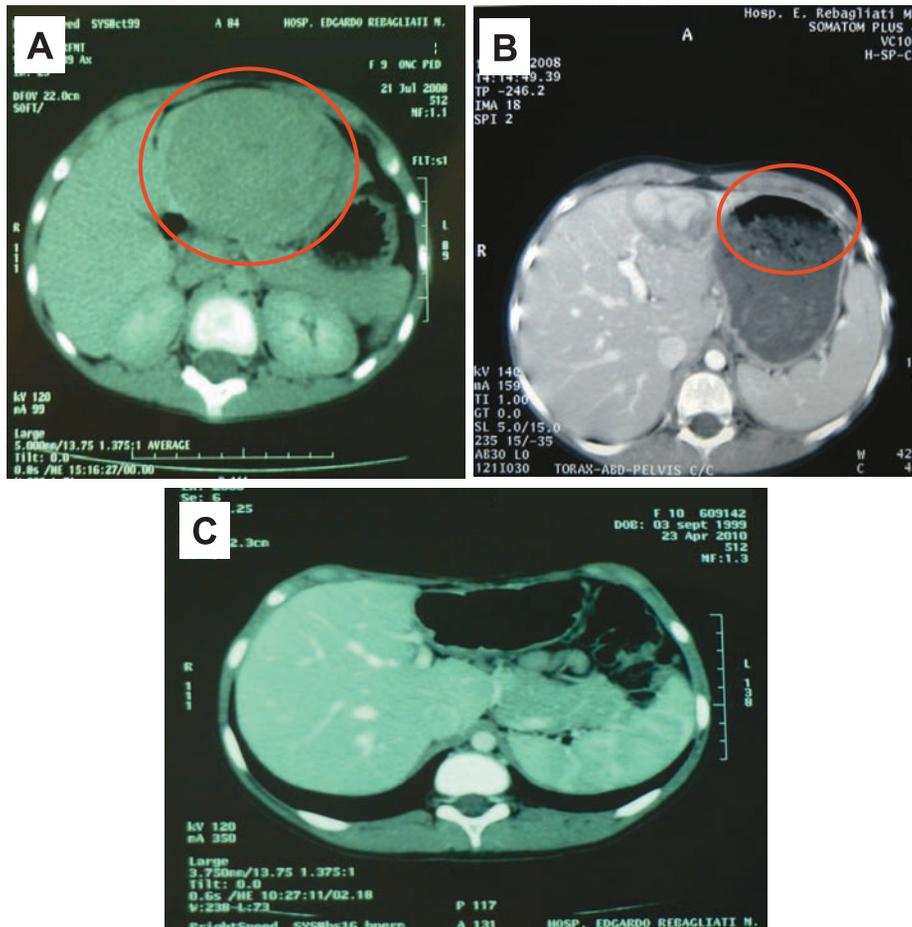


Figura 2. A) Tomografía control en la semana 7 del tratamiento. **B)** Tomografía control al final del tratamiento neoadyuvante combinado. **C)** Tomografía control a los 16 meses post tratamiento.

De esta manera, la vía Raf-MEK-ERK es una vía apropiada como blanco terapéutico. El sorafenib es una molécula pequeña con actividad inhibidora multiquinasa, que disminuye la proliferación celular y angiogénesis tumoral. Además de incrementar la tasa de apoptosis en una gran variedad de modelos tumorales, actúa inhibiendo la quinasa serina-treonina Raf-1 en la vía Raf/MEK/ERK y ejerce su efecto antiangiogénico al inhibir la porción tirosina quinasa de los receptores de crecimiento del endotelio vascular VEGFR-1, 2, 3 y el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas β (PDGFR- β).^{11,12}

Recientemente, un estudio multicéntrico de fase III, randomizado, doble ciego y controlado con placebo, ha demostrado que el sorafenib prolonga la supervivencia media y el tiempo a la progresión en pacientes adultos con hepatocarcinoma avanzado¹³, lo que ha valido su aprobación por la FDA como primera línea de tratamiento en adultos con esta patología. Sin embargo, hay que resaltar que en pacientes pediátricos la aprobación por la FDA aún se encuentra pendiente. También se ha reportado un estudio en Fase I donde se da referencia de la dosis a utilizar en pediatría.¹

Debido a la escasez de opciones de tratamiento en pacientes con hepatocarcinomas que no responden a quimioterapia y a la dificultad de realizar trasplantes hepáticos en países en vías de desarrollo¹⁴, se hace necesaria la búsqueda de nuevas armas terapéuticas que permitan lograr el objetivo final que es la resección completa del tumor con la subsecuente mejoría en la supervivencia global.

El presente caso es el primero reportado sobre el uso de sorafenib con quimioterapia en una paciente pediátrica con hepatocarcinoma, quien inicialmente no mostró una respuesta adecuada a la quimioterapia, y que luego del uso de sorafenib, se obtuvo una buena respuesta imagenológica, así como una disminución en los niveles de AFP. En la actualidad, la paciente se encuentra 2 años en remisión y libre de enfermedad.

REFERENCIAS

1. Widemann B., Fox E., Adamson P., et al. Phase I study of sorafenib in children with refractory solid tumors: A Children's Oncology Group Phase I Consortium trial J Clin Oncol 27:15s, 2009 (suppl; abstr 10012)
2. Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, et al. Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995, National Cancer Institute, SEER Program. NIH
3. Katzenstein HM, Krailo MD, Malogolowkin MH et al. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma in children and adolescents. Cancer. 2003; 97:2006-12.
4. Hertl M, Cosimi AB. Liver transplantation for malignancy. Oncologist. 2005; 10:269-81.
5. Litten J, Tomlinson G. Liver Tumors in Children. The Oncologist 2008; 13:812-820.
6. Pritchard J, Brown J, Shafford E, et al. Cisplatin, Doxorubicin and delayed surgery for childhood hepatoblastoma: a successful approach - Results of the first prospective study of the International Society of Paediatric Oncology. J Clin Oncol 2000; 18:3819-3828.
7. Katzenstein HM, Krailo MD, Malogolowkin MH, et al. Hepatocellular Carcinoma in Children and Adolescents: Results From the Pediatric Oncology Group and the Children's Cancer Group Intergroup Study. J Clin Oncol. 2002; 20:2789-97.
8. Czaderna P, Mackinlay G, Perilongo G, et al. Liver Tumors Study Group of the International Society of Pediatric Oncology. Hepatocellular Carcinoma in Children: Results of the First Prospective Study of the International Society of Pediatric Oncology Group. J Clin Oncol. 2002; 20:2798-804.
9. Huynh H, Nguyen TT, Chow KH, et al. Overexpression of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) kinase (MEK)-MAPK in hepatocellular carcinoma: Its role in tumor progression and apoptosis. BMC Gastroenterol 2003; 3:19.
10. Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshii J, et al. Halting the interaction between vascular endothelial growth factor and its receptors attenuates liver carcinogenesis in mice. Hepatology 2004; 39:1517-1524-27.
11. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. Trail PA. BAY43-9006 exhibits broad spectrum oral anti-tumor activity and targets the Raf/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. Cancer Res 2004; 64:7099-7109.
12. Strumberg D, Clark JW, Awada A, et al. Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Antitumor Activity of sorafenib: A Review of Four Phase I Trials in Patients with Advanced Refractory Solid Tumors. The Oncologist 2007; 12:426-437.
13. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 2008; 359:378-390.
14. Emre S, McKenna GJ. Liver tumors in children. Pediatr Transplant. 2004 8:632-8.

Declaración de conflictos de intereses: Los autores declaran que no existen potenciales conflictos de intereses con esta investigación.

Gliosarcoma con diferenciación epitelial. Reporte de un caso y revisión de la literatura.

Gliosarcoma with epithelial differentiation. Case Report and literature review

Katerin Rojas¹, Franco Doimi², Sandro Casavilca², Priscila Valdiviezo³, Luis Mas¹

RESUMEN

El Gliosarcoma es una neoplasia del sistema nervioso central de la cual se desconocen la mayoría de sus aspectos debido a su rara presentación. Presentamos el caso de un paciente de 19 años con diagnóstico de meduloblastoma que fue referido al INEN para recibir tratamiento de quimioterapia concurrente con radioterapia. La resonancia magnética realizada en dicha institución mostró una lesión sólida multilobulada heterogénea ubicada a nivel del cuarto ventrículo, con un diámetro longitudinal de 4 x 4,5 x 5 cm, de aspecto maligno, neofornativo y con dos formaciones quísticas menores de 2 cm. A la espectroscopia por resonancia magnética (ERM), la relación de NAA/CR, fue 1,04. La revisión de láminas y análisis inmunohistoquímico dio como resultado GFAP(+), CD99(+/-), S100(-/+), CD56(-/+), sinaptofisina(-), Bcl2(-), NF(-), EMA(-), CD34(-), SMA(-), desmina(-) y Ki67: 20%. Además, se encontraron depósitos intercelulares de reticulina lo cual indicó la presencia de GSM. Recibió tratamiento con radioterapia seguido de temozolamida por 7 cursos, alcanzando una reducción del tamaño tumoral en un 20%. A la fecha del reporte, se encuentra con enfermedad estable, en observación.

ABSTRACT

The GSM is a malignancy of the CNS, most of its aspects are unknown because of its rare presentation. We present the case of a 19 year old women who had undergone cranial trepanation diagnosed as medulloblastoma. The patient was referred to INEN for receiving treatment with no results. The magnetic resonance images showed a solid heterogeneous multilobulated lesion localized in the 4th ventricle, with a longitudinal diameter of 4,5 x 4 x 5 cm, with a malignant aspect, neofornative and with two cysts under 2 cm. To the spectroscopy (ERM), the relation NAA/CR was 1,04. The revision of biopsy slides and the immunohistochemistry results were GFAP(+), CD99(+/-), S100(-/+), CD56(-/+), sinaptofisin(-), bcl2(-), NF(-), EMA(-), CD34(-), SMA(-), desmin(-) and Ki67: 20%. Besides, there where fou d intracellular reticulín deposits, this demonstrated the presence of GSM. The Patient received treatment with radiotherapy followed by 7 courses of temozolomide, reaching a tumor size reduction of 20%. To the report's date the patient has a stable disease condition continues with observation.

Palabras clave: Gliosarcoma, GFAP.

Key words: Gliosarcoma, GFAP.

Afiliaciones:

1, Departamento de Oncología médica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

2, Departamento de Patología, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

3, División de Investigación. Oncosalud.

Autor para correspondencia:

Katerin Rojas

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Av. Angamos Este 2520, Surquillo

Lima 34 – Perú

Teléfono: ++511 2016500 Ext 2260

Email: katerinrojasl@hotmail.com

Recibido el 11 de junio de 2012

Aceptado para publicación el 09 de enero de 2013

INTRODUCCIÓN

El gliosarcoma (GSM), un astrocitoma de grado IV (WHO, 2007)¹, es un tipo de lesión tumoral primaria del sistema nervioso central, muy agresiva e infrecuente que ha sido objeto de estudio por su extraña patología y su presentación poco frecuente.

El GSM es descrito como una lesión bifásica, bien circunscrita, con una patología mixta de dos poblaciones celulares malignas morfológicamente diferentes, cuya predominancia aún no está establecida.

El GSM presenta un componente glial o astrocítico

(células gliales neoplásicas) y otro sarcomatoso o mesenquimático (células fusiformes), el cual a su vez puede presentar una amplia variedad de morfologías de acuerdo a su origen histológico (fibroblástico, óseo, cartilaginoso, muscular o adiposo).² Mediante el análisis inmunohistoquímico, la presencia de GFAP (inmunoperoxidasa) y reticulina (hematoxilina eosina o tinción con plata) pone en evidencia los elementos gliales y sarcomatosos respectivamente.³

Su manifestación clínica está relacionada con la localización y volumen de la lesión, siendo frecuentes la cefalea, déficit motor, convulsiones y signos de hipertensión similares a las de las

neoplasias malignas de estirpe glial. El GSM presenta una predisposición bien documentada para el desarrollo metastásico extracraneal.⁴

Se localiza más comúnmente en la zona supratentorial, especialmente, en la periferia de los lóbulos frontal y temporal.⁵

Presenta una capacidad metastásica en el 15% de los casos (mayor a la frecuencia descrita para el glioblastoma), afectando principalmente pulmón, hígado y ganglios linfáticos.⁶ Su incidencia se encuentra en un rango de 1% - 8% de todos los gliomas malignos.^{5,7} Algunos autores coinciden en que el número de casos de GSM representa el 2% de los casos de glioblastoma (GBM).^{5,8}

Un aspecto muy importante y aún desconocido sobre el GSM es la histogénesis del componente sarcomatoso, por lo cual se empezaron a formular diferentes teorías sobre el mismo. Inicialmente se pensaba que su origen estaba relacionado con la transformación neoplásica de vasos sanguíneos hiperplásicos⁹, de manera que se buscaban marcadores endoteliales vasculares (CD34, factor VIII y Von Willebrand); sin embargo, estudios posteriores demostraron que esto no era correcto.

Reis et al. (2000) describieron que el GSM presenta un perfil genético muy semejante al del GBM primario (mutaciones del PTEN, acumulación nuclear de p53, delección de p16 y amplificación de CDK4).¹⁰ Deb et al. (2006) descubrieron la presencia de p53 en las áreas sarcomatosas y gliales del GSM¹¹, y la amplificación y/o sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidermal (EGFR) en el componente glial, la única diferencia hasta el momento con el glioblastoma.¹² Las alteraciones genéticas en el GSM son intermedias entre el GBM primario y secundario.¹³ Biernat et al. (1995) demostraron la presencia de dos mutaciones idénticas en el gen de la proteína p53 en ambos componentes del GSM.¹⁴ Actualmente, todo esto es parte del sustento de una teoría alternativa que propone el origen monoclonal de los componentes del GSM y la evolución del componente sarcomatoso debido a una diferenciación mesenquimal aberrante¹⁰; pese a la amplificación diferencial del EGFR, la cual parece inconsistente con dicha teoría.¹⁵

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se presenta el caso de un paciente varón de 19 años de edad, natural y procedente de Lima, sin antecedentes oncológicos personales o familiares quien en julio del 2011 fue sometido a una craneotomía y ventriculostomía del tercer ventrículo por presentar lesión neoforativa en región central del compartimiento infratentorial por resonancia magnética (RM). A inicios de agosto del mismo año, se le practicó una craneotomía

suboccipital mediante técnica microquirúrgica de exéresis parcial del tumor. El resultado de la anatomía patológica fue meduloblastoma grado IV, siendo derivado al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) el 15 de setiembre del 2011.

Clínicamente, su estado de actividad funcional era de ECOG 2, movilizándose en silla de ruedas con *fascie cushinoide*. Neurológicamente, presentaba hemiparesia derecha sin signos meníngeos y el resto del examen físico fue no contributivo.

Los resultados de los exámenes auxiliares describieron parámetros hematológicos dentro de rangos aceptables. En el análisis bioquímico se observó TGP 107 UI/L, TGO 49 UI/L y DHL 782 UI/L. De la misma forma, la tomografía axial computarizada (TAC) de tórax no mostró nódulos pulmonares que sugirieran extensión de la enfermedad, de igual manera la TAC abdominal pélvica no mostró lesiones compatibles con malignidad.

La revisión de láminas describió una neoplasia fusocelular moderadamente celular, con depósito de colágeno pericelular y un leve a moderado pleomorfismo nuclear, con núcleos ovalados y alargados. El índice mitótico estaba incrementado y con escasas áreas de necrosis. Los resultados inmunohistoquímicos fueron GFAP(+), CD99(+/-), S100(-/+), CD56(-/+), sinaptofisina(-), Bcl2(-), NF(-), EMA(-), CD34(-), SMA(-), desmina(-) y Ki67: 20%. Además de presentar depósitos intercelulares de reticulina (**Figura 1**).

Dados los resultados de las evaluaciones, anatomía patológica y la evaluación clínica, el diagnóstico es compatible con gliosarcoma operado con resección parcial.

Inicia tratamiento adyuvante con radioterapia (setiembre - diciembre 2011), en región cráneo axial a una dosis de 600 cGys en 30 sesiones.

El paciente retorna a consulta en enero del 2012 presentando cefalea de moderada intensidad y mareos esporádicos. La resonancia magnética de encéfalo (**Figura 2**) mostró una lesión sólida multilobulada heterogénea ubicada a nivel del cuarto ventrículo, con un diámetro longitudinal de 4 x 4,5 x 5 cm, que condiciona moderada hidrocefalia, de aspecto maligno, neoforativo y con dos formaciones quísticas menores de 2 cm. Al estudio espectroscópico por resonancia magnética (ERM), la relación de N-acetil aspartato/ creatinina (NAA/CR) fue 1,04 sugestiva de lesión glial, lo cual se asoció a un leve edema vasogénico. De la misma forma, se observaron alteraciones postquirúrgicas en la región occipitotemporal izquierda. En abril del 2012 el paciente inicia tratamiento quimioterapia con temozolamida 350mg/d por 5 días.

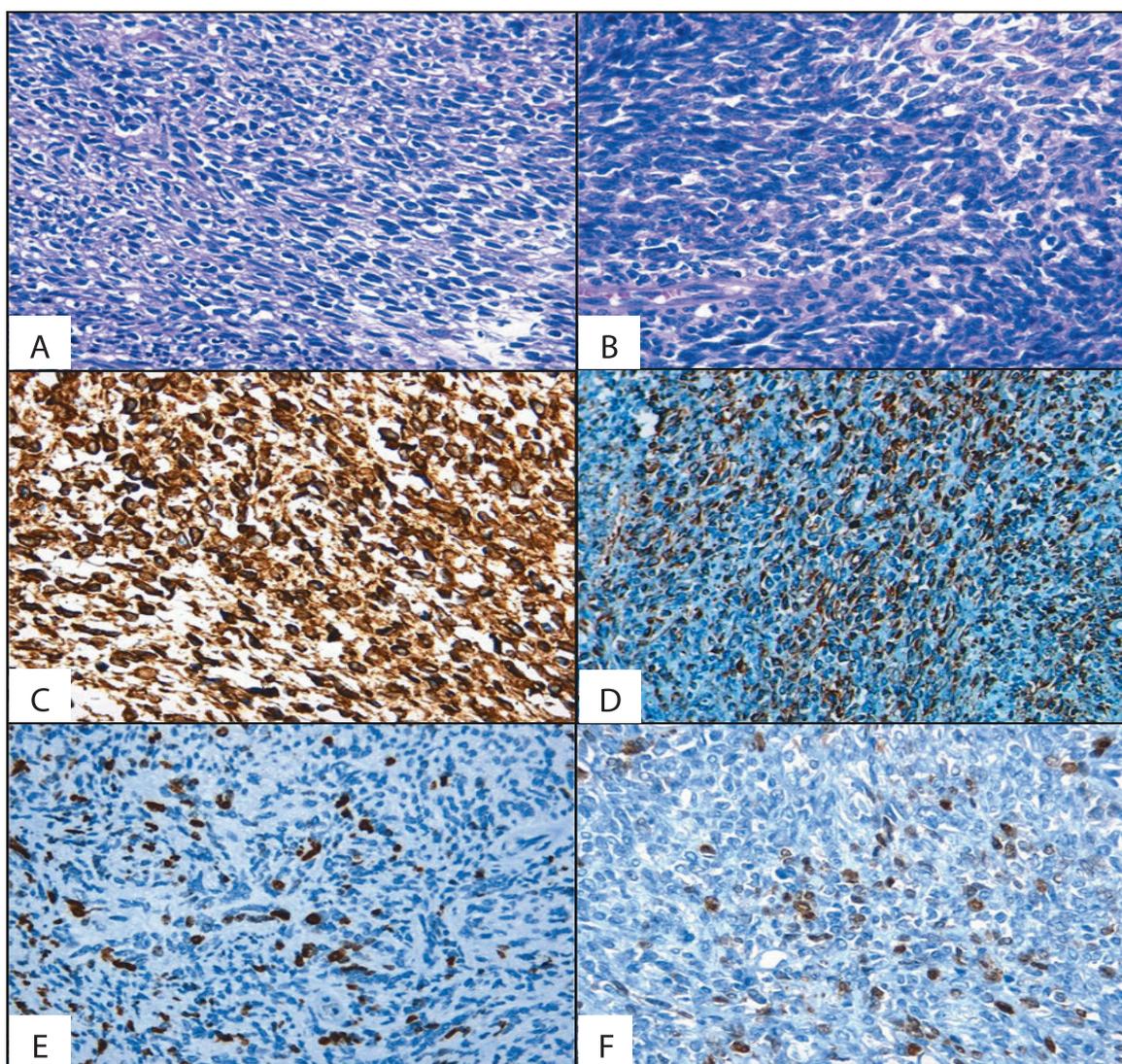


Figura 1. Anatómo-patología revisión de láminas. Inmunohistoquímica. A y B) Tinción positiva para H&E. C) Vimentina positiva. D) GFAP positiva. E) Expresión de Ki67 de 20%. F) S100 (-/+).

Durante el tratamiento presentó shock séptico con foco respiratorio, insuficiencia respiratoria de tipo I, motivo por el cual se interna en la Unidad de Cuidados Intensivos, con el objetivo de proporcionar al paciente ventilación mecánica invasiva y manejo del shock séptico. El paciente evoluciona favorablemente. Reinicia tratamiento con temozolamida 350mg/d por 5 días hasta completar 7 cursos, pasando luego a observación. La RM de control evidenció una lesión neoformativa del IV ventrículo, de 3.4 x 4.4 x 3.8 cm, que condiciona hidrocefalia leve y comprime el espacio posterior del bulbo medular. Actualmente se encuentra con enfermedad estable y en observación.

DISCUSIÓN

El GSM fue definido por **Feigin y Gross** (1958) como una variante del glioblastoma (GBM), el tumor maligno más frecuente en adultos,

debido a que el componente glial cumple con los criterios histológicos e inmunohistoquímicos del GBM.⁷

Su diagnóstico involucra el cumplimiento de 4 criterios histológicos básicos introducidos por **Meis et al.** en 1991: (I) Tumor bifásico, con dos poblaciones celulares, (II) un componente astrocítico con áreas de necrosis cumpliendo con el criterio de GBM, (III) una porción sarcomatosa con células en forma de huso/fusiformes y (IV) un área que muestre confluencia sarcomatosa observada a 100 aumentos.¹⁶ En nuestro caso, luego de evaluar la patología del tumor mediante análisis inmunohistoquímico, se comprobó la presencia combinada tanto del componente glial astrocítico (GFAP positiva) como del sarcomatoso (reticulina positiva), cumpliendo los criterios para el diagnóstico de GSM. Adicionalmente, hubo

congruencia con respecto a las manifestaciones clínicas. El pronóstico de la enfermedad es malo, con una supervivencia de 4 meses sin tratamiento. El GSM se encuentra catalogado como una variante del GBM, por lo que las estrategias de tratamiento empleadas son las mismas en ambos casos: cirugía asociada con radioterapia y quimioterapia post-operatoria. La temozolomida (TMZ), principal terapia para GBM, es empleada como opción de tratamiento para gliosarcoma.

En el año 2012, **Dakeun Lee et al.**, describieron la influencia de la metilación del promotor de MGMT (O6 - metilguanina - DNA metiltransferasa) en el fortalecimiento del efecto de los agentes alquilantes como la temozolomida, lo cual estaría asociado también a una mayor supervivencia en GBM.¹³

En su estudio, se mostró que la temozolamida no fue beneficiosa sobre el GSM; esto probablemente debido a la baja frecuencia de metilación de MGMT que encontró.¹³ **Han et al.** (2010), inclusive, mostraron que el tratamiento con temozolamida influía negativamente sobre la supervivencia de pacientes con GSM.¹⁵

Por ello, Lee propone que la diferencia en la respuesta a la quimioterapia por parte del GBM y GSM, estaría basada en una naturaleza genética distinta (rara metilación de MGMT) dando forma a la idea de que se necesita un tratamiento específico para cada uno. Sin embargo, aún falta mucho por dilucidar, ya que los efectos no han podido ser comprobados en el tratamiento de GSM debido a su rara frecuencia.¹³

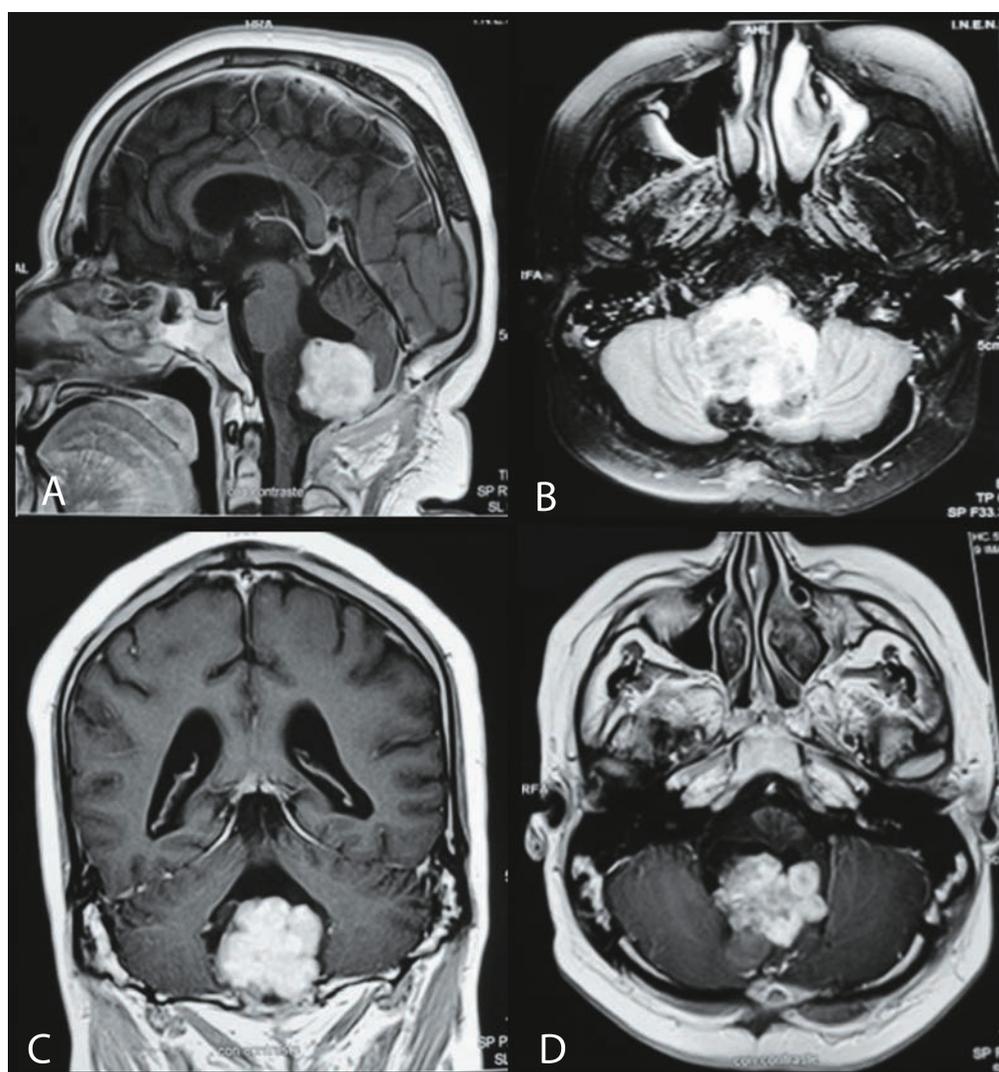


Figura 2. Estudio de imágenes radiológicas. Resonancia magnética de cerebro. A) Corte sagital. Lesión sólida, multilobulada ubicada en el cuarto ventrículo de 4 x 4,5 x 5 cm, que condiciona moderada hidrocefalia de aspecto maligno, neofornativo. **B) Flair de Corte axial.** RMN de encéfalo. **C) Corte coronal.** **D) Corte axial.**

En el caso de nuestro paciente, la eficacia de temozolamida se podría ver reflejada en la reducción del tamaño del tumor, luego de haber recibido 7 cursos de este fármaco.

Un aspecto que se debe tomar en cuenta, es la necesidad de un diagnóstico acertado y a tiempo, producto de un análisis de IHQ bien llevado a cabo. Esto tendría un gran impacto sobre el tratamiento (manejo de la enfermedad), calidad de vida y, además, contribuiría con la evolución favorable de la enfermedad en el paciente.

Diferentes autores corroboran que no existe una diferencia significativa entre GSM y GBM con respecto a la edad, sexo, tamaño del tumor, presentación clínica y el tiempo de supervivencia.^{2,5,17} Sin embargo, afecta más comúnmente a los adultos entre los 60 - 70 años de edad y con mayor frecuencia a los varones en una relación de 1,4 : 1.^{3,18}

En el año 2009, **Kozak et al.** reportaron una mediana de supervivencia de 9 meses para GBM, la cual oscilaba entre 7 y 15 meses en pacientes diagnosticados antes y después de los 50 años de edad respectivamente, por lo que el pronóstico empeoraba cuando el diagnóstico se hacía por encima de los 50 años. De esta manera, mostró que la edad en el momento del diagnóstico es una variable que afecta la supervivencia, esto adicionado a la extensión de la resección y la radioterapia adyuvante.⁵ El pronóstico es muy semejante al de los glioblastomas.² Sin embargo, **Winkler et al.** (2000) informaron sobre un paciente que presentó una supervivencia de 22 años.¹⁹

En la actualidad, el conocimiento acerca de esta neoplasia es muy limitado debido a que la información que se tiene corresponde solamente a estudios retrospectivos de pocos pacientes y reportes de casos. Adicionalmente, debido al escaso número de pacientes, las series de casos disponibles no proveen la suficiente información para caracterizar al GSM.⁵

Actualmente, el paciente presenta una supervivencia de 17 meses, se moviliza en silla de ruedas, recibe alimentación vía sonda (pérdida del reflejo de deglución), conserva las funciones mentales superiores y se encuentra bajo observación sin administración de quimioterapia.

CONCLUSIONES

El GSM es una entidad sumamente infrecuente. Se ha visto que no presenta diferencias significativas con respecto al GBM en cuanto al pronóstico a pesar de ser tratados de forma semejante. Existe aún mucho por investigar en cuanto a los diferentes

aspectos del GSM, partiendo por su histogénesis, biología celular y molecular; y sobre todo, su tratamiento, haciendo un esfuerzo por aproximarse mucho más hacia el tratamiento personalizado para cada paciente; sin embargo, esta es una patología que debe tenerse en cuenta como diagnóstico diferencial ante lesiones cerebrales múltiples, a pesar de su baja frecuencia.

REFERENCIAS

1. Louis D, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007; 114:97-109.
2. Han SJ, Yang I, Tihan T, et al. Primary gliosarcoma: Key clinical and pathologic distinctions from glioblastoma with implications as a unique oncologic entity. *J Neurooncol* 2010; 96:313-20.
3. Kobayashi T, Sakai K, Tada T, et al. Gliosarcoma arising from a fibrillary astrocytoma. *J Clin Neurosci* 2011; 18:1251-4.
4. Beaumont T, Kupsky W, Barger G, et al. Gliosarcoma with multiple extracranial metastases: case report and review of the literature. *J Neurooncol* 2007; 83:39-46.
5. Kozak KR, Mahadevan A, Moody JS. Adult gliosarcoma: Epidemiology, Natural history and factors associated with outcome. *Neuro-Oncology* 2009; 11:183-91.
6. Cerame MA, Guthikonda M, Kohli CM, et al. Extranural metastases in gliosarcoma: a case report and review of the literature. *Neurosurgery* 1985; 17:413-8.
7. Stupp R, Mason WP, Van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352:987-96.
8. Han S, Yang I, Tihan T, et al. Secondary gliosarcoma: a review of clinical features and pathological diagnosis. *J Neurosurg* 2010; 112:26-32.
9. Feigin I, Allen LB, Lipkin L, et al. The endothelial hyperplasia of cerebral blood vessels with brain tumors, and its sarcomatous transformation. *Cancer* 1958; 2:264-277.
10. Reis RM, Konu-Lebleblicioglu D, Lopes JM, et al. Genetic profile of gliosarcomas. *Am J Pathol* 2000; 156:425-32.
11. Deb P, Sharma M, Chander B, et al. Giant cell glioblastoma multiforme: report of a case with prolonged survival and transformation to gliosarcoma. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 314-319.
12. Figón J, Figueroa J, Del Giudice G, et al. Gliosarcoma Multicéntrico. Reporte de un caso. *Rev Argent Neuroc* 2009; 23:89
13. Dakeun Lee, So Young Kang, Yeon-Lim Suh, Ji Yun Jeong, Jung-Il Lee, Do-Hyun Nam. Clinicopathologic and genomic features of gliosarcomas. *J Neurooncol* 2012; 107:643-650.
14. Biernat W, Aguzzi A, Sure U, et al. Identical mutations of the p53 tumor suppressor gene in the gliomatous and the sarcomatous components of gliosarcomas suggest a common origin from glial cells. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995; 54:651-6.
15. Han S, Yang I, Otero J, et al. Secondary gliosarcoma after diagnosis of glioblastoma: clinical experience with 30 consecutive patients. *J Neurosurg* 2010; 112:990-996.
16. Meis J, Martz K, Nelson J. Mixed. Glioblastoma multiforme and sarcoma. A clinicopathologic study of 26 radiation therapy oncology group cases. *Cancer* 1991, 67:2342-49
17. Morantz RA, Feigin I, Ransohoff J. Clinical and pathological study of 24 cases of gliosarcoma. *J Neurosurg* 1976; 45:398-408.
18. Lutterbach J, Guttenberger R, Pagenstecher A. Gliosarcoma : A clinical study. *Radiother Oncol* 2001; 61:57-64.
19. Wiinkler P., Buttner A., Tomezzolli A, et al. Histologically Repeatedly Confirmed Gliosarcoma with Long Survival: Review of the Literature and Report of a case. *Acta neurochir (Wien)* 2000; 142:91-95.

Declaración de conflictos de intereses: Los autores declaran que no existen potenciales conflictos de intereses con este reporte de caso.

Sarcoma granulocítico de primario de útero

Granulocytic sarcoma primary of uterus

Natalia Valdiviezo¹, Carlos Barrionuevo²

RESUMEN

El sarcoma granulocítico primario ginecológico es una rara neoplasia maligna de difícil diagnóstico. En este reporte describimos el caso de una mujer de 27 años con sarcoma granulocítico en ausencia de enfermedad hematológica demostrable. Asimismo, se presenta una revisión de la literatura concerniente al diagnóstico de esta enfermedad.

Palabras clave: *Sarcoma Granulocítico, Sarcoma mieloide, Cloroma, Mieloperoxidasa, Tinción de Leder.*

ABSTRACT

Primary gynecologic granulocytic sarcoma is a rare malignancy with a complex diagnosis. In this report we describe the case of a 27-year-old woman with granulocytic sarcoma in the absence of demonstrable hematologic disease. A review of the literature is also presented, regarding the diagnosis of this disease.

Key words: *Granulocytic Sarcoma, Myeloid sarcoma, Chloroma, Myeloperoxidase, Leder stain.*

Afiliaciones:

1, Departamento de Medicina Oncológica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

2, Departamento de Patología, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Autor para correspondencia:

Natalia Valdiviezo

Departamento de Medicina Oncológica

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Av. Angamos Este 2520, Surquillo

Lima 34-Perú

Teléfono: ++511 969992747

Email: nivaldivieso@gmail.com

Recibido el 20 de julio de 2012

Aceptado para publicación el 04 de setiembre de 2012

INTRODUCCIÓN

El sarcoma granulocítico (SG), también llamado cloroma, es un tumor extramedular compuesto por células mieloides inmaduras¹. El SG ocurre más frecuentemente en pacientes con desórdenes mieloproliferativos crónicos y en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA), pero raramente se presenta como un tumor primario extramedular. Estas neoplasias muestran predilección por la piel, hueso y nódulos linfáticos.²

El diagnóstico puede ser muy difícil desde que no hay patología demostrable en la sangre periférica o en la médula ósea y muchos casos son diagnosticados erróneamente como linfomas^{3,4}, por lo que se debe llevar a cabo un diagnóstico diferencial basado en el análisis inmunohistoquímico.

El manejo de los sarcomas primarios mieloides no está claro y las opciones terapéuticas incluyen radioterapia, quimioterapia y cirugía.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se presenta el caso de una paciente de sexo femenino de 27 años, natural y procedente de Lima, sin antecedentes de trascendencia oncológica. Presentó sangrado vaginal despertando la sospecha de

miomatosis uterina. Fue sometida a miomectomía, cuyo reporte de anatomía patológica fue sugestivo de linfoma, motivo por el cual es referida al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Al ingreso la paciente se encontraba asintomática y sin sangrado. Al examen físico, presentaba un estado de actividad ECOG 1, tenía apariencia delgada, pálida, no presentaba adenopatías, lesiones dérmicas ni hepatoesplenomegalia. El examen ginecológico no mostró alteraciones.

Los estudios de laboratorio sólo mostraron anemia moderada. La evaluación radiológica con una TAC abdominopélvica evidenció útero heterogéneo, con incremento de la grasa periuterina y adenopatías retroperitoneales de aproximadamente 1,5 cm.

Se hizo una revisión de la pieza de miomectomía, la muestra fue inmunopositiva para mieloperoxidasa (MPO), CD43, CD117, TdT(+/-), CD68(+/-) y negativa para CD20, CD3, CD30, CD10, CD79A, desmina y HHF35. Los estudios de aspirado de médula ósea y citometría de flujo fueron normales.

En este caso se plantearon como principales diagnósticos diferenciales al linfoma linfoblástico [TdT(+/-), CD79a(-), CD20(-), CD3(-), CD10(-), CD34 (+)]; al rhabdomyosarcoma: [HHF35(-), desmina

(-)] y sarcoma mielóide: [CD68(-/+), CD43(+), CD117(+), MPO(+), CD34 (+)]. La paciente fue tratada con quimioterapia con inducción con el esquema 3+7 (3 días con antraciclina y 7 días con citarabina), recibió intensificación precoz y consolidación con ARA-C. La paciente logró remisión completa luego del segundo curso de quimioterapia con desaparición de los nódulos retroperitoneales tomografía de abdomen pelvis en la cual se evidenció la desaparición de lesiones uterinas).

Sin embargo, después del tercer ciclo de consolidación hizo recaída a nivel del ovario izquierdo. Se le realizó estudio de médula ósea encontrándose 77% de blastos, MPO+, CD117+, CD34+, CD33+, CD13, CD45+ y CD71+; lo cual fue compatible con LMA M5A, con cariotipo 47XX+22.

Se indicó quimioterapia de rescate con régimen FLAG logrando respuesta completa después del

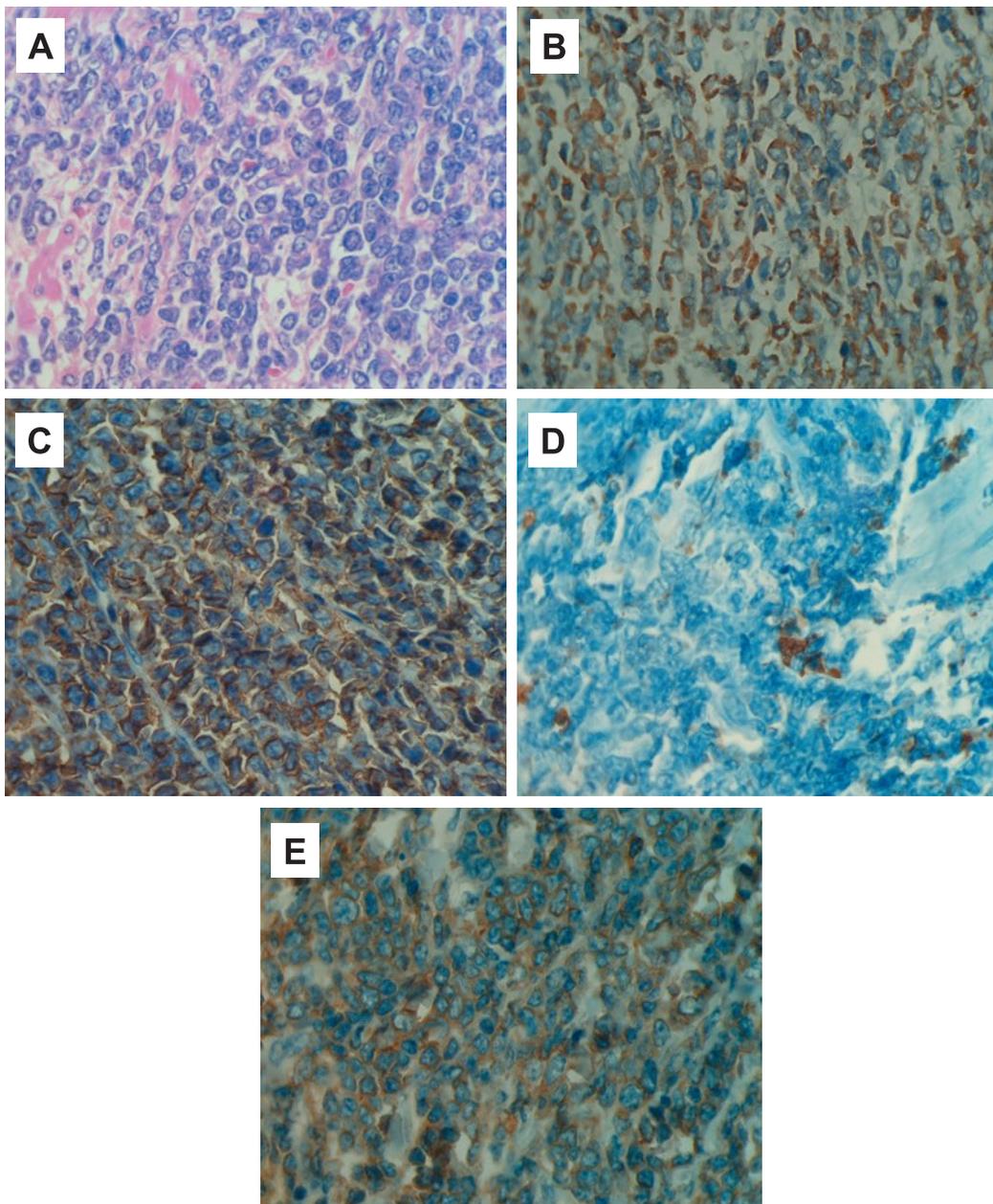


Figura 1. Sarcoma granulocítico primario de útero. **A)** Hematoxilina y eosina, **B)** mieloperoxidasa, **C)** CD43, **D)** CD68, **E)** CD117.

segundo curso. Al no tener donante calificado para trasplante pasa a seguimiento y tres meses después presenta nueva recaída tanto a nivel ginecológico como medular, se intenta reinducción con FLAG sin respuesta. La paciente fallece dos meses después.

DISCUSIÓN

El término sarcoma mieloides⁵ es aplicado para describir un tumor extramedular compuesto por blastos o elementos inmaduros de la serie mieloides.⁶

Esta neoplasia que fue descrita por primera vez por Burns⁷ en 1813. Tiene otros sinónimos como "cloroma", término acuñado por King⁸ (1853), debido a la superficie verdosa del tumor por la presencia de mieloperoxidasa contenida en los lisosomas; adicionalmente, recibe el término de "sarcoma granulocítico" que fue propuesto por Rappaport⁹ (1966). Su relación con la leucemia mieloides aguda (LMA) fue establecida por Dock¹⁰ en 1893 y, finalmente, en 1973, Fayemi et al.¹¹ acuñaron el nombre de "sarcoma mieloides", con el cual es reconocido en la actualidad en la clasificación de neoplasias hematológicas de la Organización Mundial de la Salud.⁵

El SG asociado a LMA puede acompañar o preceder a esta condición, también ser un signo de recaída o desordenes mieloproliferativos, por ejemplo la leucemia mieloides crónica que se transforma a la fase blástica. El sarcoma mieloides se presenta con poca frecuencia en pacientes menores de un año o mayores de sesenta.

El SG es raro en personas sin signos clínicos de la enfermedad y cuando esto ocurre, generalmente anuncia que se va a desarrollar leucemia mieloides aguda en los días o meses siguientes, siendo el intervalo promedio de 10,5 meses.^{4,12}

Gracias al estudio de autopsias en pacientes con LMA, se ha reportado una incidencia de sarcoma mieloides en el 3-8% los casos. Aunque han sido bien descritas en presencia de leucemia activa, la presentación inicial en el cuerpo uterino es muy rara, en tanto que cuando el sarcoma granulocítico compromete órganos femeninos, la infiltración de ovario es la más frecuente.¹³

El compromiso del aparato genital femenino ocurre aproximadamente en 15% en los sarcomas mieloides primarios y ha sido descrita en todas las edades constituyendo una entidad rara con pocos casos reportados, la mayoría, descrita de manera anecdótica.

Existen casos reportados en los que el sarcoma mieloides no ha evolucionado hacia leucemia

mieloides aguda, en los cuales se ha sugerido la cura de la enfermedad. El reporte de la supervivencia libre de enfermedad más larga es de 67 meses¹⁵, por lo cual se proponen factores pronósticos que predicen la presentación o no de LMA, y dentro de los cuales se plantean la rapidez del diagnóstico, la administración de tratamiento como LMA y la asociación con ciertas alteraciones citogenéticas.¹⁶

En un estudio realizado por Tsimberidou et al.¹⁶ en el 2003, que involucró 1943 pacientes, se describió que 21 casos (1,1%) se presentaron sin signos de LMA, mientras que 1520 (78,2%) y 402 casos (20,7%), se presentaron con leucemias agudas de estirpe mieloides y con síndromes mielodisplásicos, respectivamente. Los sitios más frecuentes de compromiso son los huesos, especialmente, en la cara, cráneo y esternón. Se extienden posteriormente a los tejidos subyacentes como senos paranasales y orbita. Adicionalmente, el SG puede infiltrar el sistema nervioso, la mama, piel, órbita, riñón y aparato genital (con mayor frecuencia en ovarios y cérvix); muy raramente en el útero.¹⁶

El sarcoma mieloides es de difícil diagnóstico por muchos factores. Se presenta sin cuadro de leucemia en sangre periférica o médula ósea, puede mostrarse como células mieloblásticas pobremente diferenciadas y frecuentemente aparece sin decoloración verdosa¹⁷, por ello el diagnóstico diferencial debe realizarse tomando en cuenta una diversidad de neoplasias que incluyen al linfoma linfoblástico, rhabdomyosarcoma, sarcoma de Erwing, meduloblastoma, linfoma de Burkitt y linfoma de células grandes B difusas.

Actualmente, el análisis inmunohistoquímico permite su diferenciación de otras patologías. La tinción de Leder (Naftol ASD cloro acetato esterasa) es una de las herramientas más útiles para el diagnóstico del sarcoma granulocítico, siendo prácticamente única para marcar precursores de granulocitos (neutrófilos, eosinófilos, mastocitos) y confirmar la naturaleza granulocítica del tumor¹⁸. Antes de su existencia, el diagnóstico de sarcoma granulocítico no asociado a leucemia era extremadamente difícil. Asimismo, se emplea la tinción con MPO (mieloperoxidasa) y muramidasa (lizosima)^{19,20} (Tabla 1).

El sarcoma mieloides puede presentarse acompañando a la leucemia mieloides aguda, durante la transformación a fase blástica de los síndromes mielodisplásicos o debutar sin asociación a estos (casos muy raros). En los estudios revisados se ha visto que la supervivencia es similar a leucemia mieloides aguda, y que los pacientes deben recibir tratamiento con quimioterapia intensa con citarabina, daunomicina, ciclofosfamida, mitoxantrona y/o

Tabla 1. Características citológicas, inmunohistoquímicas y citogenéticas de los sarcomas granulocíticos.

Citología		Inmunofenotipo		Citogenética
CAE	>75%	ACL(+)	CD68(+)	t(8;21) con mieloblastomas orbitales (25%).
TdT	- (excepciones)	MPO(+)	CD56(+)	Inv(16) asociado a eosinofilia o infiltración eosinófila de sarcoma mielóide
MPO	+	CD13(+)	CD34(+)	Sarcoma monoblástico deleción a 11q23 (el más común de los SG).
Lisozima	>90%	CD43(+) CD117(+)	HLA - DR	Otras asociaciones son la t(8,21)(q22;22)

etopósido²¹, logrando con ello prolongar el periodo sin enfermedad sistémica. La combinación con radioterapia no ha demostrado significancia sobre quimioterapia sola¹⁴, por el contrario, agrega mayor toxicidad. Otro planteamiento realizado es que los pacientes que debutan con sarcoma mielóide aislado, que son primariamente operados, tienen mayor riesgo de desencadenar LMA en un plazo menor de tiempo.¹⁶

REFERENCIAS

- Lowenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute myeloid leukemia. Delaflor-Weiss E, Zauber NP, Kintiroglou M, Bermon EL, Malczynski D. Acute myelogenous leukemia relapsing as granulocytic sarcoma of the cervix. *Acta Cytol* 1999; 43:1124-30.
- Meis JM, Butler JJ, Osborne BM, et al. Granulocytic sarcoma in non-leukemic patients. *Cancer* 1986; 58:2697-709.
- Romero-Guadarrama M, Durán-Padilla M. Linfoma primario del cuello del útero. Presentación de un caso y su diagnóstico diferencial. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2010; 73: 109-114.
- Menasce LP, Banerjee SS, Beckett E, et al. Extra-medullary myeloid tumour (granulocytic sarcoma) is often misdiagnosed: a study of 26 cases. *Histopathology* 1999; 34:391-8.
- Brunnung RD, Matutes E, Flandrin G, et al. Acute myeloid leukemias. In World Health Organization classification of tumors pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissue. Edited by Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. IARC Press; 2001:77-105.
- Antic D, Elezovic I, Milic N, et al. Is there a "gold" standard treatment for patients with isolated myeloid sarcoma? *Biomed Pharmacother*. En prensa.
- Burns A. Observations of Surgical Anatomy, Head and Neck. Edinburgh, United Kingdom, Thomas Royce and Co. 1811, pp 364-366.
- King A. A case of Chloroma. *Monthly Journal of the Medical Society* 1853; 17:97.
- Rappaport H. Tumours of the haematopoietic system. Atlas of tumour pathology [section 3, fasc. 8]. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1966; p. 239-85.
- Dock G. Chloroma and its relation to leukemia. *The American Journal of the Medical Sciences* 1893; 106:152-157.
- Fayemi AO, Gerber MA, Cohen I, et al. Review of the literature and report of a case. *Cancer* 2006; 32:253-258.
- Neiman RS, Barcos M, Berard C, et al. Granulocytic sarcoma: a clinicopathologic study of 61 biopsied cases. *Cancer*. 1981 Sep 15; 48:1426-37.
- Liu PI, Ishimaru T, McGregor DH, et al. Autopsy study of granulocytic sarcoma (chloroma) in patients with myelogenous leukemia, Hiroshima-Nagasaki 1949-1969. *Cancer* 1973; 31:948-55.
- Byrd JC, Edenfield WJ, Shields DJ, et al. Extramedullary myeloid cell tumors in acute nonlymphocytic leukemia: a clinical review. *Journal of Clinical Oncology* 1995; 13, 1800-1816.
- Beck TM, Day JC, Smith CE, et al. Granulocytic sarcoma treated as an acute leukemia. Report of a case. *Cancer*. 1984; 53:1764-6.
- Tsimberidou AM, Kantarjian HM, Estey E, et al. Outcome in patients with nonleukemic granulocytic sarcoma treated with chemotherapy with or without radiotherapy. *Leukemia* 2003; 17:1100-3.
- McCarty K, Wortman J, Daly J, et al. Chloroma (granulocytic sarcoma) without evidence of leukemia: facilitated light microscopic diagnosis. *Blood* 1980; 56:104-8.
- Shah C, Gopaluni S, Husain J, et al. Granulocytic sarcoma in a patient with myelodysplastic syndrome. *Oncology* 2008; 22:950-2.
- Policarpio-Nicolas ML, Valente PT, Aune GJ, et al. Isolated vaginal myeloid sarcoma in a 16-year-old girl. *Ann Diagn Pathol* 2012; 16:374-9.
- Eshghabadi M, Shojania AM, Carr I. Isolated granulocytic sarcoma: report of a case and review of the literature. *J Clin Oncol* 1986; 4:912-7.
- Breccia M, Mandelli F, Petti MC, et al. Clinico-pathological characteristics of myeloid sarcoma at diagnosis and during follow-up: report of 12 cases from a single institution. *Leuk Res* 2004; 28:1165-9.

Declaración de conflictos de intereses: Los autores declaran que no existen potenciales conflictos de intereses con esta investigación.

K-Ras, Cáncer de Pulmón, Adenocarcinoma, EGFR, Metástasis, Carcinogénesis, Biomarcadores, Sobrevida global, Antígeno Prostático Específico, Progresión, Radioterapia, Biología Molecular, Epidemiología, Pronóstico, Proteómica, Incidencia, Quimioterapia, Cáncer de Próstata, Multi - especialidad, Imágenes, Estadio Clínico, Terapia Biológica, Factores de Riesgo, Mortalidad, PET-CT,

La Oncología evoluciona muy rápidamente...

Tercer Simposio Internacional



Actualización en:

Cáncer de Pulmón—Cáncer de Próstata

Líderes de opinión Nacionales y Extranjeros en un solo evento

Jack Cuzick
UK

Luis Ráez
USA

Álvaro Martínez
USA

22 de Agosto de 2013

www.simposiooncosalud.com.pe

Supresor de Tumores, Ciclo Celular, Apoptosis, Anti -Angiogénesis, Resistencia, Sobrevida Libre de Enfermedad, Inmunohistoquímica, Diagnóstico, Respuesta, Perfiles Moleculares, Inhibidores Tirosina Kinasa, Cisplatino, Inmunoterapia, Microarrays, Vías de Señalización, Nomograma, Ensayo Clínico, Adyuvancia, Patología, Puntaje de Gleason, Bloqueo hormonal, Oncogenes, Despistaje.

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

Carcinos es una revista de investigación científica cuyo objetivo es la divulgación científica de investigaciones originales, temas de revisión, casos clínicos y otros artículos de naturaleza científica orientada a la oncología.

Los editores de la revista *Carcinos* dan la bienvenida a las contribuciones realizadas por los investigadores y que ven en nosotros un medio de difusión de sus investigaciones científicas. Nuestra revista está dirigida principalmente a profesionales de la salud que se desempeñan en las diferentes áreas que la oncología pueda involucrar y, en forma secundaria, pero no menos importante, esta dirigida a cualquier lector interesado en obtener conocimientos sobre los temas tratados en nuestra revista, y en quienes esperamos, el cáncer se torne en un tema de interés.

Buscamos una alta calidad en los artículos publicados, por lo que los manuscritos enviados a la revista *Carcinos* deben ser inéditos y reunir una serie de requisitos tanto de forma como de fondo.

Los manuscritos son recibidos con el entendimiento de que estos no están siendo considerados simultáneamente para la publicación en otra revista o medio de difusión y que el estudio cuenta con la aprobación de las autoridades de la Institución donde se llevó a cabo la investigación. Ni Oncosalud, ni los editores, tendrán responsabilidad legal si hubiera reclamos por compensaciones.

1. RESPONSABILIDAD DE LOS AUTORES

La principal responsabilidad de los autores es asegurar que todos los individuos incluidos como coautores hayan contribuido en la investigación que originó en manuscrito. Los requerimientos para autoría pueden verificarse en la web del ICMJE (http://www.icmje.org/ethical_1author.html). Aquellas personas que hayan contribuido pero que no reúnan los requerimientos para autoría, deben ser incluidas en "agradecimientos".

Cambios en la autoría: Luego de haber enviado el manuscrito a *Carcinos*, todos los cambios que se realicen, incluyendo orden de los autores, adición o retiro de un autor, deben ser aprobados por todos los autores y debe solicitarse al Director de la revista con una carta que consigne la firma de todos los autores (o cartas independientes dando a conocer el hecho).

Material contenido en otras publicaciones: Los autores que deseen incluir figuras tablas o pasajes de textos incluidas en otras publicaciones, debe obtener un permiso de quién posea el derecho de autor, e incluir la evidencia de que el permiso ha sido otorgado. Se asumirá que cualquier material sin tal evidencia es original de los autores.

Consideraciones éticas: Los trabajos realizados deben contar con la aprobación de la Institución donde se llevó a cabo la investigación. Las investigaciones realizadas en humanos deben haber sido aprobadas por un comité de ética; asimismo, los individuos incluidos en el estudio deben haber firmado un consentimiento informado aceptando su participación. Las investigaciones en seres humanos deben haber sido conducidas de acuerdo a los principios expresados en la Declaración de Helsinki (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>)

En ciertos estudios, en los cuales no es posible obtener el consentimiento informado (ejemplo, trabajos retrospectivos), el autor debe contar con una aprobación del comité de ética que explique que no se requiere del consentimiento informado de los pacientes.

Cuando se reporte investigaciones realizadas en animales de experimentación, se debe indicar las guías institucionales o internacionales que fueron seguidas.

Consideraciones estadísticas: Si el artículo reporta un ensayo clínico randomizado u otros estudios prospectivos comparativos, los autores deben incluir un diagrama CONSORT (<http://www.consort-statement.org/>). Se debe reportar los valores reales de significancia P (por ejemplo, no incluir $P < 0.05$, sino $P = 0.048$). Los autores pueden reportar las diferencias en Odds Ratios o Hazards Ratios y además incluir comparación de las diferencias absolutas de la medición primario (ejemplo, sobrevivida a "x" años, o diferencias en la proporción de éxitos de tratamiento).

Manipulación de las imágenes: Las figuras enviadas son responsabilidad de los autores. Los editores de *Carcinos* consideran como falta a la ética, la edición de las imágenes que incluyen cambios en el color, brillo, contraste o cualquier procedimiento usado para alterar la calidad de la imagen.

2. AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN

Una vez que el artículo ha sido aprobado para su publicación, cada autor recibirá una invitación por correo electrónico para firmar una declaración jurada de autoría y autorización de publicación, confirmando que el manuscrito no contiene material cuya publicación violaría los derechos de autor de otras personas o instituciones. Los artículos no serán aceptados hasta que los autores no hayan firmado dicho documento.

3. ACEPTACIÓN DE LOS MANUSCRITOS:

Para que un artículo sea publicado en *Carcinos*

debe ser aprobado por dos revisores.

4. PREPARACIÓN DEL MANUSCRITO

El manuscrito debe ser enviado en formato "DOC" o "DOCX", en formato A4, letra arial 12 y con márgenes de 3 cm. Las tablas deben haber sido creadas en Microsoft Word y enviadas en el formato "DOC" o "DOCX". Las imágenes pueden estar en el formato "JPG", "BMP", "GIF", "PNG" y deben tener la suficiente resolución (>300 dpi) para poder apreciarse sin problemas.

El manuscrito debe tener la siguiente estructura:

4.1. Página del título: Debe incluir los siguientes elementos:

Título: Considerar un título breve e informativo,

evitar el uso de abreviaciones, Incluir en el título palabras clave que identifiquen la naturaleza de la investigación. Adicionalmente se debe incluir el título traducido al idioma inglés.

Autores y afiliación: Los autores deben incluir nombres y apellidos completos. No se deben incluir los grados académicos. Se debe incluir los nombres y lugar de ubicación de la Institución a la cual los autores están afiliados.

Título abreviado: Se debe incluir un título breve (hasta 60 caracteres) que describa perfectamente el trabajo realizado.

Financiamiento del Trabajo: Indicar como fue financiada la investigación. Debe empezar con la siguiente oración: "Este estudio fue financiado por..."

Declaración de conflicto de intereses: Indicar potenciales conflictos de intereses de los autores con la investigación. Existe conflicto de intereses cuando la interpretación o presentación de los resultados puede ser influenciada por relaciones personales o financieras con otras personas u organizaciones.

Agradecimientos: Indicar que personas contribuyeron con la realización del estudio

Palabras Clave (descriptores): Seleccione 4 palabras de los descriptores en ciencias de la salud (DeCS) (http://decs.bvs.br/E/DeCS2010_Alfab.htm). Adicionalmente incluir la traducción al idioma inglés de las palabras clave (key words).

Autor para la correspondencia: Nombre del autor a la que la correspondencia debe ser

dirigida. Se debe Incluir la dirección postal y el correo electrónico.

4.2. Resumen:

El resumen del artículo no debe contar más de 300 palabras y debe estar estructurado de la siguiente manera: Introducción, describe el contexto y objetivos del estudio; Métodos, describe cómo fue realizado el estudio y el tipo de análisis utilizado; Resultados, Incluir los principales hallazgos; Conclusiones, breve resumen de las principales implicaciones del estudio. Adicionalmente se debe incluir el resumen en inglés.

4.3. Introducción:

Debe ser escrito desde el punto de vista de los investigadores, es una exposición breve del estado actual y los antecedentes del tema a desarrollar. Debe incluir además la justificación y los objetivos del estudio.

4.4. Métodos:

Debe describir el diseño del estudio, las características de la población o de las muestras biológicas incluidas. Debe detallar los aspectos éticos involucrados en el desarrollo de la investigación (revisar aspectos éticos). Detallar los procedimientos realizados y, si estos han sido descritos anteriormente, citar las referencias. Describir como se midieron o describieron las variables de interés. Describir las pruebas estadísticas realizadas así como los niveles de significancia.

4.5. Resultados:

Se debe incluir los resultados, en forma clara y sin interpretaciones. Los resultados se pueden complementar con tablas y figuras. Cuando sea apropiado incluir riesgos relativos o absolutos o disminución de riesgo e intervalos de confianza.

4.6. Discusión:

En esta sección se deben interpretar los resultados obtenidos, se debe discutir los hallazgos con los encontrados por otros investigadores. Se deben incluir las limitaciones del estudio. El último párrafo de esta sección corresponde a las conclusiones.

4.7. Referencias:

Listar las referencias utilizadas en el orden en el que aparecen en el manuscrito. Las referencias se redactarán siguiendo las normas del *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to*

Biomedical Journals. Ver ejemplos en: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

5.- CATEGORÍAS DE LOS MANUSCRITOS:

Editorial:

El editor puede solicitar un editorial para acompañar a un artículo aceptado en el mismo número de la revista. El editorial no debe tener más de 1500 palabras y puede incluir referencias bibliográficas.

Artículos originales:

Los editores revisan todos los artículos originales. Los artículos seleccionados serán evaluados por revisores externos y, cuando sea requerido, por un bioestadístico.

No debe tener más de 3000 palabras (sin tener en cuenta el título, resumen, referencias, los cuales no tienen límite de palabras).

No debe contener más de 6 tablas o figuras. Las tablas o figuras adicionales serán publicadas online próximamente como material suplementario.

En algunos casos excepcionales se pueden incluir más de 6 tablas o figuras.

Debe contener una página de título, resumen, introducción, métodos, resultados, discusión y referencias.

Reporte de casos:

Contiene una página de título, un resumen en español (no mayor a 200 palabras), un resumen en inglés, una introducción, el reporte del caso, la

discusión y las referencias. El reporte del caso no debe exceder de las 1500 palabras.

Artículos de Revisión:

Típicamente, el Director de la revista solicita artículos de revisión; no obstante, los investigadores pueden enviar a la revista una propuesta con un breve resumen del tópico que van revisar. El artículo de revisión no debe exceder las 4000 palabras (sin considerar la página del título, resumen, resumen en inglés y referencias)

Correspondencia:

Expresa una breve opinión a un artículo publicado en la revista. El Director de la revista puede invitar al autor del artículo a una réplica al comentario en algunas ocasiones, las observaciones que no califiquen como artículos originales pueden ser publicados con el formato de correspondencia. La correspondencia no debe exceder las 1200 palabras.

Erratum:

Cuando es necesario corregir un error, el autor en un artículo publicado, el autor principal puede enviar un erratum, el cual será revisado por el comité editorial y de ser aprobado, será publicado en el siguiente número de la revista.

6.- ENVÍO DE LOS MANUSCRITOS:

Los manuscritos deben ser enviados por correo electrónico a carcinos@oncosalud.com.pe, o en forma impresa en las oficinas de la revista (Guardia Civil 571, San Borja).

Primer curso avanzado:

Prevención del Cáncer

**18—19 de Octubre
2013**

Lima—Perú

Profesores invitados:

Dr. Tabaré Vásquez

(ex-Presidente de la República Oriental del Uruguay)

Dr. Elmer Huerta

(Past-President, American Cancer Society)

Organizadores:



Facilitador:



Informes:

mfarfan@oncosalud.pe