

REVISTA COLOMBIANA DE  
HEMATOLOGÍA  
Y ONCOLOGÍA



ACHO



REVISTA COLOMBIANA DE  
HEMATOLOGÍA  
Y ONCOLOGÍA



**ACHO**



## Miembros de la Junta Directiva ACHO 2011-2013

### Presidente

Raimundo Manneh, MD

### Vicepresidente

Carmen Rosales, MD

### Secretario

Vannesa Ospina, MD

### Tesorero

Carlos Varón, MD

### Vocales

Claudia Patricia Casas, MD MSc  
Andrés Felipe Cardona, MD MSc PhD<sup>c</sup>  
Ricardo Bruges, MD  
Claudia Sossa, MD  
Jaime González, MD  
Javier Segovia, MD  
William Mantilla, MD  
Joaquín Guerra, MD  
Gabriel Rodríguez, MD

## COMITÉ EDITORIAL

### Editor Jefe

Andrés Felipe Cardona, MD, MSc, PhD<sup>c</sup>  
Grupo Oncología Clínica y Traslacional  
Instituto de Oncología Fundación Santa Fe  
de Bogotá (Bogotá, Colombia)

### Editor Emérito

Jose Félix Patiño, MD, FACS Hon  
Departamento de Cirugía  
Grupo Soporte Metabólico y Nutricional  
Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia)

### Editor Ejecutivo

Diana Rivera, BSc, MS  
Grupo Políticas y Movilización Social  
Subdirección de Investigaciones  
Instituto Nacional de Cancerología E.S.E.  
(Bogotá, Colombia)

### Asistentes del Editor

Henry Becerra, MD  
Grupo Oncología Clínica y Traslacional  
Instituto de Oncología Fundación Santa Fe de  
Bogotá (Bogotá, Colombia)

Andrés Acevedo, MD  
Grupo Hematología y Trasplante  
de Médula Ósea  
Instituto de Oncología Fundación Santa Fe de  
Bogotá (Bogotá, Colombia)



# REVISTA COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

ABRIL DE 2012 • VOLUMEN 1 - NÚMERO 1 [ Una publicación de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología ]

### MIEMBROS DEL COMITÉ EDITORIAL

Diana Torres, BSc, PhD  
Instituto de Genética Humana  
Pontificia Universidad Javeriana (Bogotá,  
Colombia)

Ismael Samudio, Bioq., PhD  
Departamento de Bioquímica  
Pontificia Universidad Javeriana (Bogotá,  
Colombia)

Noemí Reguart, MD, PhD  
Instituto Clínico de Enfermedades Hematológicas  
y Oncológicas – ICEHO  
Hospital Clínico y Provincial de Barcelona  
(Barcelona, España)

Mauricio Lema, MD  
Departamento de Hematología y Oncología  
Clínica de Oncología Astorga (Medellín,  
Colombia)

Andrés Yepes, MD  
Departamento de Oncología  
Hospital Pablo Tobón Uribe (Medellín, Colombia)

Ricardo Bruges, MD  
Grupo Oncología Clínica  
Instituto Nacional de Cancerología (Bogotá,  
Colombia)

Hernán Carranza, MD  
Grupo Oncología Clínica y Traslacional  
Instituto de Oncología Fundación Santa Fe de  
Bogotá (Bogotá, Colombia)

Myriam Rodríguez, MD  
Grupo Hematología y Trasplante de Médula Ósea  
Instituto de Oncología Fundación Santa Fe de  
Bogotá (Bogotá, Colombia)

Ricardo Cendales, MD, MSc, PhD<sup>c</sup>  
Grupo de Radioterapia  
Clínica del Country (Bogotá, Colombia)

### EDITORES ASOCIADOS

Ana María González, MD, MSc, PhD<sup>c</sup>  
Grupo Oncología Mamaria  
The University of Texas MD Anderson Cancer  
Center (Houston, Texas, EE.UU.)

Rafael Rosell, MD, PhD  
Departamento Oncología Médica  
Instituto Catalán de Oncología (ICO)  
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol  
(Barcelona, España)

Óscar Arrieta, MD, MSc  
Clínica de Oncología torácica y Laboratorio de  
Oncología Experimental  
Instituto Nacional de Cancerología (INCAN)  
(Ciudad de México, México)

### CORRECCIÓN DE ESTILO

Lina Andrea Morales

### ADMINISTRADOR PÁGINA WEB

Mauricio Lema, MD  
Departamento de Hematología y Oncología  
Clínica Astorga (Medellín, Colombia)

### Producción editorial



Teléfonos: (571) 4255255, exts.: 1314, 1393, 1516  
Av. calle 26 N° 82-70 Bogotá, D.C. - Colombia

### Preprensa e impresión

LEGIS S.A.

Encuentre más información sobre  
los temas publicados en este número en:  
[www.acho.com.co](http://www.acho.com.co)

Contáctenos para inquietudes y sugerencias en:  
[editor@acho.org](mailto:editor@acho.org) o [comite.editorial@acho.org](mailto:comite.editorial@acho.org)

La Revista Colombiana de Hematología y Oncología es la publicación trimestral de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO); los conceptos que en ella aparecen son responsabilidad exclusiva de los autores. Se prohíbe la reproducción total o parcial de su contenido sin la autorización previa por escrito del editor y bajo las sanciones establecidas en las leyes locales e internacionales, por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la reprografía y el tratamiento informático, y la distribución de ejemplares mediante alquiler o préstamo público.

# REVISTA COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

[ Publicación oficial de la ACHO ] ABRIL DE 2012 • VOLUMEN 1 - NÚMERO 1

## EDITORIALES

---

- 8** La Academia en Hematología y Oncología a través de nuestra publicación  
Raimundo Manneh
- 10** Investigación Clínica en Hematología y Oncología en América Latina  
Andrés Felipe Cardona, Diana Rivera, Andrés Acevedo
- 11** Ciencia y cáncer  
José Félix Patiño

## ARTÍCULOS ORIGINALES

---

- 12** Tratamiento de primera línea para pacientes con mieloma múltiple no elegibles para trasplante autólogo de células progenitoras: revisión sistemática y meta-análisis (estudio del Hemo-ONCOLGroup)  
Myriam Rodríguez, Juan Felipe Combariza, Claudia Patricia Casas, César Alarcón, Ludovic Reveiz, Javier Buendía, Arturo Martí-Carvajal, Henry Becerra, Andrés Acevedo, Andrés Felipe Cardona
- 33** Uso del catéter subcutáneo (CS) en el programa de cuidado paliativo domiciliario de la Fundación Santa Fe de Bogotá  
María Isabel Camacho, Juan Guillermo Santacruz, Carlos Castro, Andrés Acevedo, Henry Becerra, Andrés Felipe Cardona
- 44** Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos para síndromes de falla medular, experiencia de la Unidad de Trasplante de Médula Ósea de la Clínica de Marly  
Virginia Abello, Licet Villamizar, Enrique Pedraza, Herman Esguerra, Carmen Rosales, Adriana Linares, Manuel Rosales, Javier Figueroa, William Mantilla, Claudia Casas, Natalia Villarroja

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

---

- 52** Características patológicas y moleculares del pseudomixoma peritoneal (ONCOLGroup)  
Jorge Miguel Otero, Fernando Arias, Eduardo Londoño, Paula Quintero, Hernán Carranza, Carlos Vargas, Silvia Serrano, Diana Torres, Sabrina Carvajalino, Henry Becerra, Leonardo Rojas, Carlos Iván Rodríguez, John Jairo Granados, Ludovic Reveiz, July Katherine Rodríguez, Andrés Felipe Cardona

## ARTÍCULO ESPECIAL

---

- 60** Aproximación amistosa al tratamiento personalizado del adenocarcinoma de pulmón  
Rafael Rosell, Andrés Felipe Cardona, Rosario García Campelo, Margarita Majem, Enric Carcereny, Santiago Viteri, Amaya Gascó, Cristina Buges, Mariacarmela Santarpiá, Jia Wei, Bartomeu Massuti, Carlota Costa, Miguel Ángel Molina

## IMÁGENES EN HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

---

- 67** Perforación intestinal relacionada con ipilimumab  
Andrea Robayo, Marcela Mejía, Andrés Felipe Cardona, Henry Becerra, Jorge Miguel Otero, Hernán Carranza, Carlos Vargas, Javier Carrera

## CASOS CLÍNICOS

---

- 70** Genotipo complejo en un paciente con GIST  
Henry Becerra, Andrés Felipe Cardona, Andrés Acevedo, Carlos Vargas, Hernán Carranza, Jorge Otero, Johanna Álvarez, Diego Aguirre, Silvia Serrano, Alirio Zuluaga

## ANUNCIOS ACHO

---

Congreso Anual de la Red Latinoamericana de Neurooncología (RedLANO)

## 78 RECOMENDACIONES PARA LOS AUTORES

---

# REVISTA COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

[ Publicación oficial de la ACHO ] ABRIL DE 2012 • VOLUMEN 1 - NÚMERO 1

## EDITORIALS

- 8** Academy in Hematology and Oncology through our publication  
Raimundo Manneh
- 10** Clinical research in Hematology and Oncology in Latin America  
Andrés Felipe Cardona, Diana Rivera, Andrés Acevedo
- 11** Cancer and Science  
José Félix Patiño

## ORIGINAL ARTICLES

- 12** First line therapy for patients with newly diagnosed multiple myeloma ineligible for autologous stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis (hemo-oncolgroup study)  
Myriam Rodríguez, Juan Felipe Combariza, Claudia Patricia Casas, Cesar Alarcón, Ludovic Reveiz, Javier Buendía, Arturo Martí-Carvajal, Henry Becerra, Andrés Acevedo, Andrés Felipe Cardona
- 33** Use of subcutaneous catheters (SC) in the domiciliary palliative healthcare program at Fundación Santa Fe de Bogotá  
María Isabel Camacho, Juan Guillermo Santacruz, Carlos Castro, Andrés Acevedo, Henry Becerra, Andrés Felipe Cardona
- 44** Allogeneic stem cell transplantation for bone marrow failure syndrome, experience from the Bone Marrow Transplant Unit at the Clínica de Marly  
Virginia Abello, Licet Villamizar, Enrique Pedraza, Herman Esguerra, Carmen Rosales, Adriana Linares, Manuel Rosales, Javier Figueroa, William Mantilla, Claudia Casas, Nathalia Villarroga

## REVIEW ARTICLE

- 52** Pathologic and molecular characteristics of pseudomyxoma peritonei (ONCOLGroup)  
Jorge Miguel Otero, Fernando Arias, Eduardo Londoño, Paula Quintero, Carlos Castro, Hernán Carranza, Carlos Vargas, Sabrina Carvajalino, Henry Becerra, Leonardo Rojas, Carlos Iván Rodríguez, John Jairo Granados, Ludovic Reveiz, Andrés Felipe Cardona

## SPECIAL ARTICLE

- 60** A friendly approach to personalized treatment in lung adenocarcinoma  
Rafael Rosell, Andrés Felipe Cardona, Rosario García Campelo, Margarita Majem, Enric Carcereny, Santiago Viteri, Amaya Gascó, Cristina Buges, Mariacarmela Santarpia, Jia Wei, Bartomeu Massuti, Carlota Costa, Miguel Ángel Molina

## IMAGES IN HEMATOLOGY AND ONCOLOGY

- 67** Bowel perforation related with ipilimumab  
Andrea Robayo, Marcela Mejía, Andrés Cardona, Henry Becerra, Jorge Otero, Javier Carrera

## CASE REPORTS

- 70** Complex genotype in GIST patient  
Henry Becerra, Andrés Felipe Cardona, Andrés Acevedo, Carlos Vargas, Hernán Carranza, Jorge Otero, Johanna Alvarez, Diego Aguirre, Silvia Serrano, Alirio Zuluaga

## ACHO ANNOUNCEMENTS

Annual Meeting of the Latinamerican Neurooncology Network (RedLANO)

## 78 AUTHORS INSTRUCTIONS

# La academia en oncología y hematología a través de nuestra publicación

Academy in hematology and oncology through our publication

► Raimundo Manneh\*

\*Presidente ACHO

El aumento progresivo de la incidencia del cáncer, su mortalidad y el número de personas que viven con diversas neoplasias activas o no, crece en más del 3% cada año<sup>1</sup>. Esta cifra es un testamento vívido del avance de la investigación clínica y de transferencia que en la actualidad suman cerca del 30% del producto intelectual global en diferentes áreas biomédicas.

No obstante, el aporte de América Latina ha sido escaso, y sigue una tendencia lenta, limitada por la carencia de recursos; en concordancia, Colombia continúa situando sus objetivos en investigación alrededor de las enfermedades transmisibles, a pesar de la rápida transición epidemiológica que modifica estrepidamente el comportamiento de las enfermedades crónicas, incluyendo las alteraciones hematológicas benignas y malignas, y el cáncer<sup>2</sup>.

En 2005, se estimaron 35 millones de muertes debido a diferentes enfermedades cardíacas, cerebrovasculares, por el cáncer y otras condiciones crónicas; de estas, el 20% se producirán en países con mayor capital, mientras que el 80% aparecerán en lugares con un nivel medio y bajo de ingresos, en especial, entre la población económicamente activa (30 a 69 años)<sup>3</sup>. En este contexto, la investigación científica y el direccionamiento de los recursos deberán aplicarse para controlar el fenómeno creciente de las enfermedades crónicas que constituyen las cinco áreas prioritarias de acción<sup>4</sup>.

Hace poco, el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos (NCI, Bethesda, MA, USA) informó su intención de adherir sus esfuerzos a cinco países (Argentina, Brasil, México, Uruguay y Chile) de nuestra región para caracterizar algunas entidades nosológicas de alta frecuencia (OLACPD; <<http://www.cancer.gov/espanol/instituto/olacpd/alianzas>>). A pesar de su proyección, nuestro país fue excluido, evento que limitará el trabajo en red y el desarrollo en la siguiente década.

La investigación científica es uno de los medios para demostrar el progreso de una sociedad; hace 20 años el promedio estimado de investigadores potenciales en América Latina y el Caribe fue de 746.000, cifra que representó menos del 5% del total mundial y el 35% de los existentes en los países en vía de desarrollo. En contraste, Norteamérica concentró el 30% de este recurso<sup>5</sup>. De forma similar, cerca del 5% de las publicaciones periódicas biomédicas nacen en nuestro entorno continental, donde la producción literaria suele ser heterogénea y disímil.

Por ejemplo, en Perú y Ecuador, se publica un artículo por cada 54 investigadores/año, mientras que en Chile y Argentina la producción es de un texto por cada 5 científicos<sup>6</sup>. Desde la óptica económica, y solo como ejemplo, vale la pena resaltar que en Costa Rica se requieren cerca de 90.000 dólares para ejecutar un estudio potencialmente publicable con cierto impacto, mientras que esta cifra supera los 800.000 dólares en Ecuador<sup>7</sup>.

La visibilidad de las publicaciones científicas del tercer mundo es más que pobre y ha caído, en el *Science Citation Index (SCI)*, en más del 40% desde la década de 1980. Para el año 2000, solo existían en este índice 28 revistas latinoamericanas, 16 pertenecientes a las ciencias sociales y 12 del campo de las naturales. Considerando que este indicador contiene más de 70.000 revistas, el aporte literario de nuestros investigadores se restringe al vacío.

Existen varios índices latinoamericanos que reflejan con cierta informalidad el producto regional en diversas áreas del conocimiento, entre otros, Bireme, Lilacs y la Hemeroteca Latinoamericana patrocinada por la Universidad Autónoma de México (UNAM). No obstante, Cano y colaboradores demostraron en 1995 que 2 de cada 3 revistas latinoamericanas no se encuentran en ningún registro periódico, lo que las



hace inexistentes, no solo para el mundo, sino para nosotros mismos.

Diversos factores inciden sobre las limitaciones para el desenvolvimiento de nuestras revistas, como su elevada "mortalidad perinatal", la falta de regularidad, la ausencia de personal editorial especializado profesionalmente, la baja producción intelectual, el financiamiento deficiente y la mínima estima nacional por nuestros productos. Los puntos antes mencionados no están aislados unos de otros, y, por el contrario, su efecto suele ser sinérgico<sup>8</sup>.

Según Alonso-Gamboa, los encargados de financiar las publicaciones periódicas en el continente suelen ser las universidades y asociaciones científicas, con mínimo aporte gubernamental y privado (menos del 3%), situación muy diferente a la de los países industrializados, donde cerca del 50% de las revistas son producidas por editoriales privadas con cierta autonomía<sup>9</sup>. La política editorial de nuestras publicaciones rara vez se acoge a las recomendaciones realizadas por la Asociación Mundial de Editores de Revistas Biomédicas (<[www.wame.org](http://www.wame.org)>), agrupación que ha contribuido significativamente con el desarrollo individual de proyectos pequeños.

Siguiendo estos puntos, el equipo de la Revista Colombiana de Hematología y Oncología (RCHO) deberá cumplir un conjunto de requisitos de acuerdo con lo establecido internacionalmente para dar cumplimiento a la indización como un mecanismo que

permita aumentar la visibilidad de la publicación. Los lectores y autores tendrán que recordar que la literatura científica es fácilmente recuperable si se convierte en una herramienta de uso rutinario con utilidad para modificar la práctica clínica.

Con el objeto de promover un medio de comunicación capaz de favorecer el desarrollo de la investigación, la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO) ha creado la RCHO, que servirá para transmitir los hallazgos locales y regionales. La Revista tendrá cuatro números y contará con múltiples secciones que comprenden editoriales, artículos originales, artículos de revisión, reportes de caso, cartas al editor, diagnóstico por imágenes y, de forma ocasional, una columna histórica. El cuerpo editorial de la RCHO y la junta directiva de la ACHO pretenden congregarse a sus miembros y difundir el producto del conocimiento para suministrar información original de alta calidad a quienes se encargan de practicar la hematología y oncología a nivel local, regional y global.

Mediante el presente editorial, queremos invitarle a participar activamente en la formación de este medio para su beneficio y el de otros. Emulando las palabras de Giardinelli, le exhortamos a considerar que una "sociedad que no cuida sus libros y sus medios, que no guarda su memoria impresa y que no alienta el desarrollo del pensamiento, es una sociedad suicida".

## Referencias

- Maddams J, Brewster D, Gavin A, Steward J, Elliott J, Utley M, et al. Cancer prevalence in the United Kingdom: estimates for 2008. *Br J Cancer*. 2009;101(3):541-7.
- Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la salud en el mundo 2008: la atención primaria de salud, más necesaria que nunca. Suiza: Organización Mundial de la Salud; 2008.
- Strong K, Mathers C, Leeder S, Beaglehole R. Preventing chronic diseases: how many lives can we save? *Lancet*. 2005;366(9496):1578-82.
- Samb B, Desai N, Nishtar S, Mendis S, Bekedam H, Wright A, et al. Prevention and management of chronic disease: a litmus test for health-systems strengthening in low-income and middle-income countries. *Lancet*. 2010;376(9754):1785-97.
- Grant J. Opening session, world summit on medical education. *Med Educ*. 1994;1(suppl):11.
- Bruto O. Ciencia perdida en el tercer mundo. *Revista Ecuatoriana de Neurología* 1995;3:41-42.
- Mendoza-Vega J. Ciencia, investigación, publicaciones y países en vía de desarrollo. *Tribuna Médica*. 1998;1:245-246.
- Gonzales JA. Las revistas científicas venezolanas, problemática actual y algunas posibles soluciones. *Academia Biomédica Digital*. 2000;5:23-35.
- Cetto AM. Scientific periodicals in Latin America and the Caribbean: A global perspective. *Interciencia*. 1998;23:84-93.

# Investigación clínica en hematología y oncología en América Latina

Clinical research in hematology and oncology in Latin America

► Andrés Felipe Cardona<sup>1</sup>, Diana Rivera<sup>2</sup>, Andrés Acevedo<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Editor jefe RCHO

<sup>2</sup> Editor ejecutivo RCHO

<sup>3</sup> Asistente del editor RCHO

En general, se considera que la contribución de América Latina a la producción científica global es baja, incluyendo la generación de conocimiento en áreas sensibles de la hematología y la oncología. Un análisis bibliométrico de la geografía relacionada con la producción literaria, presentada en las reuniones anuales de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO, por su sigla en inglés), indicó que cerca de la mitad de los resúmenes provienen de los Estados Unidos; de igual forma, el estudio documentó que cerca del 20% de los países latinoamericanos en dicha conferencia cada año producen más del 90% de los estudios aceptados<sup>1</sup>. El mejor representante de nuestro entorno fue Brasil, que constituyó el 1.1% (IC 95% 0.34% - 1.46%); tal cifra fue inferior a lo reportado por China, Corea del Sur, Canadá, España, Francia, Alemania, Japón, Italia y Estados Unidos<sup>1</sup>.

Los estudios desarrollados en múltiples países e instituciones correspondieron tan solo al 15% de las referencias, encontrando una tendencia temporal creciente para este estadístico, que indicó una mayor colaboración multilateral. El intercambio fue positivo entre los países con mayor desarrollo económico, e incluyó ocasionalmente otras naciones con menor proyección científica pero con una economía más sólida (China, India, Turquía, Brasil).

En concordancia, un análisis multivariado demostró que las variables relacionadas con los estudios clínicos de mejor calidad se asociaron con el número de instituciones participantes, la fase del experimento clínico, el apoyo irrestricto de la industria farmacéutica, la nacionalidad de origen y la relación con instituciones provenientes de Estados Unidos<sup>1</sup>.

En el pasado, Ugolini y colaboradores valoraron 66.000 artículos relacionados con cáncer, publicados entre 1996 y 2000, hallando que el 35% provenían de

Europa y el 40% de Estados Unidos; el factor de impacto medio de la producción editorial Europea fue de 2.9, mientras el estadounidense fue de 4.0, cifras que demostraron la distribución ponderal de la información en nuestras especialidades a nivel mundial<sup>2</sup>.

En Colombia, Rosselli y colaboradores recolectaron las referencias citadas en Medline generadas entre 1987 y 1996, descubriendo un número de 531, lo que implicó una producción anual para el país de 53 textos/año, concentrados en cuatro universidades<sup>3</sup>. Con el objeto de determinar la frecuencia de las presentaciones relacionadas con la investigación biomédica en hematología y oncología provenientes de las naciones latinoamericanas, Acevedo y colaboradores llevaron a cabo un estudio que incluyó los resúmenes publicados entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de marzo de 2011, en ASCO, ASH, ESMO y ASTRO, considerando cada referencia como la unidad de caso que debió tener relación con investigación básica, clínica o de transferencia (información en prensa).

El rastreo se expandió en la internet con la intención de encontrar la publicación o publicaciones formales derivadas de la investigación, usando las plataformas PubMed, Embase, Lilacs y la sección académica de Google. Después de analizar 2.625 referencias, se seleccionaron 1.858 para evaluación y extracción de datos, con un error muestral inferior al 10%. El estudio permitió documentar que la mayoría de las referencias provenían de ASCO y ASH, asociaciones en las que se encontró un incremento en la producción científica latinoamericana de 397% y 114%, respectivamente.

Cinco países (Brasil, Argentina, México, Perú y Chile) concentraron el 96.3% de la literatura, siendo dominante el papel de Brasil (51%), Argentina (20%) y México (14%). Lamentablemente, Colombia sólo aportó

el 1.3%, con un crecimiento ponderal para la década del 218%, 2.4 y 4 veces menor que lo encontrado para Perú y Brasil en el mismo periodo, respectivamente. A pesar del esfuerzo, solamente el 17.4% de las referencias se publicó en revistas que tuvieron un factor de impacto promedio de 3.5, evento que ocurrió 1.6 años después de la presentación original y que permitió alcanzar 14 citas luego de su indización.

Estos datos invitan a la reflexión con la intención de generar espacios que favorezcan la calidad y visibilidad

de nuestros conceptos, hallazgos relacionados con la intimidad, el fomento de la colaboración y el deseo continuo de crear una academia más generosa alrededor de las ciencias afines a la hematología y la oncología.

Los editores invitan a todos aquellos interesados en compartir el conocimiento local a incrementar la representatividad de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología en el entorno científico global, a través de su medio escrito, la Revista Colombiana de Hematología y Oncología.

## Referencias

1. Saad ED, Mangabeira A, Masson AL, Prisco FE. The geography of clinical cancer research: analysis of abstracts presented at the American Society of Clinical Oncology Annual Meetings. *Ann Oncol.* 2010;21(3):627-32.
2. Ugolini D, Mela GS. Oncological research overview in the European Union. A 5-year survey. *Eur J Cancer.* 2003;39(13):1888-94.
3. Rosselli-Cock D. La investigación biomédica en Colombia: un análisis de Medline. *Colombia Médica.* 1998;29(2-3):108-11.

# Ciencia y cáncer

## Cancer and science

► José Félix Patiño Restrepo (Hon)\*

\*Jefe Honorario, Departamento de Cirugía  
Fundación Santa Fe de Bogotá

En el devenir histórico y en el avance científico de la medicina, el desarrollo de las especialidades y las subespecialidades (*¿más bien superespecialidades?*) constituye hitos y marca campos definidos del saber biomédico.

En las vastas y crecientes áreas de la medicina interna, la hematología y la oncología representan causas muy frecuentes de consulta. Las entidades patológicas del sistema hematolinfopoyético, benignas y malignas, afectan a todas las edades y constituyen hoy áreas de investigación, con resultados fructíferos para beneficio de los pacientes. Enfermedades, en niños y en adultos, que hasta hace pocas décadas eran incurables, hoy son tratadas en forma exitosa, con largos periodos de vida libre de enfermedad o con curación definitiva.

El desarrollo del trasplante de médula ósea, perfeccionado luego al de células progenitoras periféricas, constituye un avance de singular importancia.

Las especialidades combinadas de la oncología y la hematología se han fundido, por decirlo así, en una

nueva superespecialidad, la Hemato-Oncología. La Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO) ha señalado áreas prioritarias en sus planes y programas de desarrollo, y desde hace años mantiene un activo y exitoso programa de generación de conocimiento.

En buena hora la ACHO ha decidido iniciar esta publicación, que viene a llenar un vacío en nuestro país y en los países de habla hispana. Las enfermedades que comprenden los campos de la oncología y la hematología son causa principal de morbilidad, y de mortalidad prematura –o sea la mortalidad que ocurre en niños y en adultos en las etapas productivas de la vida-, en Colombia y en América Latina.

Mantener actualizado el conocimiento es obligación para el médico, y esta nueva publicación, con una lujosa dirección editorial, se convierte en un poderoso instrumento de educación continuada y de estímulo a la investigación y la superación de la docencia.

# Tratamiento de primera línea para pacientes con mieloma múltiple no elegibles para trasplante autólogo de células progenitoras: revisión sistemática y meta-análisis (estudio del Hemo-ONCOLGroup)

First line therapy for patients with newly diagnosed multiple myeloma ineligible for autologous stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis (Hemo-ONCOLGroup study)

► Myriam Rodríguez<sup>1,2</sup>, Juan Felipe Combariza<sup>2,3</sup>, Claudia Patricia Casas<sup>2,4</sup>, Ludovic Reveiz<sup>2,5</sup>, Jefferson Buendía<sup>5</sup>, Arturo Martí-Carvajal<sup>6</sup>, Henry Becerra<sup>7</sup>, Andrés Acevedo<sup>1</sup>, Andrés Felipe Cardona<sup>2,7</sup>

<sup>1</sup>Hematology and Bone Marrow Therapy Department, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

<sup>2</sup>Associate researcher, Colombian Group for the Clinical and Translational Research of Cancer (ONCOLGroup); haematological malignancies platform (Hemo-ONCOLGroup).

<sup>3</sup>Hematology and Bone Marrow Transplantation Department, Hospital Pablo Tobón Uribe (Medellín, Colombia).

<sup>4</sup>Hematology Department, Hospital de San José (Bogotá, Colombia).

<sup>5</sup>Clinical Research Institute, Clinical Epidemiology and Health Technology Assessment Unit, National University of Colombia (Bogotá, Colombia).

<sup>6</sup>Iberoamerican Cochrane Network (Valencia, Venezuela).

<sup>7</sup>Clinical and Translational Oncology Group, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

## Resumen

**Antecedentes:** Los pacientes con mieloma múltiple (MM) que no son elegibles para Trasplante de Médula Ósea han sido tratados con melfalán (M) más prednisona (P); sin embargo, el estándar de tratamiento ha cambiado a MP más talidomida (T) debido a un beneficio en supervivencia. Bortezomib (B) y lenalidomida también han surgido como tratamientos efectivos.

**Métodos:** Se identificaron los ensayos clínicos aleatorizados y controlados (RCT) obtenidos en la Librería Cochrane, PUBMED, LILACS, EMBASE y Scirus. Sólo se consideraron los estudios que compararon melfalán-prednisolona (MP) con cualquier otro régimen.

**Resultados:** Se analizaron 22 RCTs, de 2.159 referencias. MP vs. M más dexametasona (MD): 3 RCT. No hubo diferencias respecto de la supervivencia global (SG), la tasa de respuesta completa (TRC) y la toxicidad hematológica. MD fue superior en respuesta parcial (RR 1.54; 1.32-1.80) y toxicidad no hematológica RR 2.15; 1.36-3.41. MP vs. regímenes basados en talidomida: 4 RCT. Se encontraron diferencias a favor de la talidomida respecto de la TRC RR 3.44; 1.86-6.39 y respuesta parcial (RP) RR 1.67; 1.28-2.17. La supervivencia libre de progresión (SLP) fue superior con talidomida ( $p = 0.02$ ). MP vs. regímenes basados en bortezomib: 1 RCT. Se encontraron diferencias significativas a favor de bortezomib en SG HR 0.61; 0.42-0.89, tiempo a la progresión HR 0.48; 0.41-0.56, TRC RR 8.35; 4.68-14.89 y RP RR 1.30; 1.06-1.59. MP vs. quimioterapia sin M: 3 RCT. Los esquemas con bendamustina lograron una mayor respuesta completa RR 2.55; 1.22-5.30. MP vs. otros: 13 RCT. No se encontraron diferencias en la RP, SG ni en los efectos adversos.

**Conclusiones:** Los pacientes sintomáticos con MM no elegibles para trasplante de médula ósea deben recibir como primera línea una combinación de MP con bortezomib o talidomida. Se necesitan más estudios que permitan determinar el beneficio terapéutico basado en el fenotipo y la citogenética.

**Palabras clave:** mieloma múltiple, quimioterapia, ensayo clínico controlado, revisión sistemática, meta-análisis.

### DATOS DE CONTACTO

**Correspondence:** Myriam Rodríguez, MD., Hematology and Bone Marrow Transplantation Group, Oncology Institute, Fundación Santa Fe de Bogotá (Colombia). **Phone:** (+571) 603 0303, ext. 5227; **e-mail:** consensoshem@yahoo.com

**Conflict of interest:** the authors declare no conflicts of interest.

**Received:** December 25, 2011. **Approved:** February 21, 2012.

## Abstract

**Background:** Patients with multiple myeloma (MM) not eligible for SCT have been treated with melphalan (M) plus prednisone (P); however, the standard of care has shifted to MP plus thalidomide (T) due to a greater survival benefit. Bortezomib (B) and lenalidomide have also emerged as effective agents.

**Methods:** Randomized clinical trials (RCT) were identified from the Cochrane Library, PubMed, Lilacs, Embase and Scirus, that compare MP to any other regimen.

**Results:** Twenty-two trials were included from 2159 potentially eligible references. MP vs. M plus dexamethasone (MD): (3 RCT) MD was superior in partial response (PR) rate and non-hematological toxicity. MP vs. T-based regimens: (4 RCT) significant differences favoring T-based regimens in CR rate, PR rate, and progression-free survival (PFS). MP vs. B based regimens: (1 RCT) Significant differences in OS, TTP, CR rate and PR rate favored B-based regimens according to the EBMT criteria. MP vs. chemotherapy regimens without M: (3 RCT) A significantly higher number of patients treated with BP achieved a CR. TTP was also significantly longer in BP-treated patients ( $p < 0.02$ ). MP vs. other polychemotherapy regimens: (13 RCT) No significant differences in PR, OS, hematological or other type of toxicity were observed between MP and the other chemotherapy regimens.

**Conclusions:** Symptomatic MM patients ineligible for SCT should receive as first-line treatment a combination of MP plus B or T; these regimens are associated with improved outcome but greater toxicity compared to MP alone. More homogeneous clinical trials using a cytogenetic risk approach are required.

**Key words:** multiple myeloma, chemotherapy, randomized controlled trial, systematic review, meta-analysis.

## Introduction

Multiple myeloma (MM) is a clonal malignancy characterized by proliferation of abnormal plasma cells that impair hematopoiesis, activate bone resorption, and secrete a monoclonal paraprotein in serum and urine<sup>1</sup>. MM accounts for about 1% of human neoplasms, almost 2% of cancer-related deaths, and 12-15% of hematological malignancies<sup>2</sup>. MM patients with symptomatic disease are usually considered candidates for chemotherapy-based treatment<sup>3</sup>: those who are eligible for high-dose therapy followed by stem cell transplantation (SCT), and those who are ineligible for SCT<sup>4</sup>. Criteria for deciding on eligibility for SCT generally include age, performance status (PS), and co-morbid conditions<sup>5</sup>. There is some variability in these parameters and how they are applied, since studies examining SCT have been carried out with heterogeneous criteria. For example, initial studies tended to include patients younger than 65 years of age, while more recent trials suggest that SCT is safe in a selected group of patients over 70<sup>6</sup>. On the other hand, since patients with poor-risk chromosomal features have a short progression free survival (PFS) after SCT, even younger patients with these alterations may not be candidates for transplantation<sup>7</sup>.

Since the 1960s, the standard of care for patients ineligible for SCT has been melphalan plus prednisone (MP)<sup>8</sup>; this regimen has the advantages of an oral, out-patient administration schedule and is generally well-tolerated. Moreover, a classic study demonstrated that while combination chemotherapy tended to induce a

more rapid response, and a higher overall response rate (ORR), these differences did not translate into a survival advantage compared to MP<sup>9</sup>. Though MP has been the standard of care for patients with newly diagnosed MM ineligible for SCT, other options include dexamethasone (D) alone and melphalan plus dexamethasone (MD)<sup>4</sup>. The Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) randomized patients who were 65 to 75 years of age to receive MP, MD, D alone, or D plus interferon<sup>10</sup>. While none of these regimens induced a significant number of complete responses, patients receiving MD had a 70% ORR, defined as achieving at least a partial response (PR), which was significantly higher than that seen with any of the other three regimens; however, MD was also associated with a greater risk of toxicity, especially severe infections. Furthermore, the higher response rate with MD did not translate into either a significantly better median PFS or overall survival (OS)<sup>10</sup>.

Thalidomide has also been added to MP (MPT)<sup>11,12</sup>. Recently, Palumbo et al found that newly diagnosed MM patients treated with MPT had a significantly higher ORR and longer PFS, as well as a trend towards longer OS, than those treated with MP<sup>13</sup>. In an updated analysis after a median follow-up of 38 months, median PFS was 21.8 months for MPT and 14.5 months for MP ( $p = 0.004$ ), median OS was 45 months for MPT and 47.6 months for MP ( $p = 0.79$ ). Moreover, PFS was longer with MPT regardless of age, serum concentrations of  $\beta_2$ -microglobulin, or high International Staging System (ISS)<sup>14</sup>. However, MPT failed to show any significant benefit in OS, which

could be due to the administration of new agents, such as bortezomib, after relapse.

Proteasome inhibition with bortezomib is a rational approach for the treatment of MM, and when combined with other drugs, bortezomib has been shown to enhance chemosensitivity and overcome chemoresistance in both preclinical and clinical studies<sup>15-17</sup>. The Spanish Multiple Myeloma Group (SMMG) carried out a large phase III trial comparing bortezomib plus MP (BMP) to MP. PFS was 24 months for patients receiving BMP, compared to 16.6 months for those receiving MP ( $p < 0.001$ ). In the BMP arm, 71% of patients attained a PR and 30% attained a CR, compared to 35% and 4%, respectively, in the MP arm ( $p < 0.001$ ). The hazard ratio (HR) for OS was 0.61 for the BMP arm ( $p = 0.008$ ). Adverse events were consistent with established toxicity profiles for the BMP and MP regimens<sup>18</sup>.

In this systematic review and meta-analysis, we assess the evidence from randomized clinical trials comparing MP to some other regimen in order to determine the efficacy and toxicity of different systemic treatments for newly diagnosed MM patients ineligible for SCT.

## Methods

### Literature search

Relevant randomized controlled trials (RCTs) were identified from the Cochrane Central Register of Controlled Trials (The Cochrane Library 2008, Issue 3), PubMed (1966 to April 2009), Lilacs (1982 to December 2008), Embase (1980 to December 2008) and Scirus (December 2008). A search strategy to locate studies on newly diagnosed MM patients ineligible for SCT was structured and adapted according to each electronic database (Appendix A). Ongoing trials were searched using the following web sites: the International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) search portal (<http://www.who.int/trialsearch/Default.aspx>); the meta-Register of Controlled Trials ([www.controlled-trials.com](http://www.controlled-trials.com)); and <http://clinicaltrials.gov>. Eligible RCTs were included regardless of the language of publication. We also scanned bibliographies of relevant studies for possible references to additional RCTs and searched the abstracts from the annual meetings of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), the American Society of Hematology (ASH) and the European Society of Medical Oncology (ESMO) from 1980 onwards.

Pharmaceutical firms and authors were also contacted when deemed necessary.

### Study selection

Only RCTs comparing MP versus any other regimen for newly diagnosed MM patients ineligible for SCT were considered in the systematic review. We considered all doses and regimens of treatments whether as single agents or in combination therapy. Quasi-randomized and non-randomized controlled studies were excluded. Trials were included based on the independent decisions of at least two reviewers, and any disagreements were resolved by discussion, with referral to a third reviewer if necessary.

### Data extraction

At least two reviewers independently extracted the relevant data using a pre-designed data extraction form, and any disagreement was resolved by consensus among all reviewers. Extracted data included the year of publication, patient population, number of patients (by intent-to-treat [ITT] analysis), sample size, sociodemographic details, treatment details (drug, dose, duration), clinical outcomes and main adverse events.

### Definitions and outcomes

The primary outcomes were ORR, PFS and OS. In addition, we also considered TTP and the rate of adverse events as secondary outcomes—following the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 3.0—; no further searches for other types of studies were attempted to identify adverse events<sup>19,20</sup>.

### Risk of bias assessment

A risk of bias evaluation of each RCT was done to include details of randomization, allocation concealment, blinded assessment, incomplete outcome data, selective outcome reporting and other issues, in accordance with the guidelines contained in the Cochrane Collaboration handbook<sup>21</sup>. The tool for assessing risk of bias in each RCT comprises a description and a judgment for each entry in a risk-of-bias table. The judgment for each entry involves answering a question, with “Yes” indicating low risk of bias, “No” indicating high risk of bias, and “Unclear” indicating either lack of information or uncertainty over the potential for bias. A study should

be considered has having a low risk of bias if all key domains were judged as “Yes” and with unclear risk if the reviewers answered “Unclear” for one or more key domains<sup>21</sup>.

Additional information included inclusion and exclusion criteria, sample size calculation, and baseline comparability of age, gender, relevant clinical characteristics, diagnosis and duration of complaint.

### Description of studies

Of 2159 RCTs screened, 106 assessed the efficacy in terms of OS and PFS and the toxicity of systemic treatment of newly diagnosed MM patients ineligible for SCT (figure 1). Of these, 25 RCTs meeting the inclusion criteria<sup>13,14,18,22-44</sup>, two<sup>14,43</sup> were an update of other studies<sup>13,18</sup> and two were published only as abstracts<sup>41,42</sup>. Eighty one references were excluded either because they were non-randomized trials or because they did not compare MP versus another regimen<sup>45-129</sup> (figure 1). The main characteristics of the 25 included studies are detailed in Annex 1.

Only two studies were not open<sup>42,44</sup> and three had a low risk of bias<sup>13,34,39</sup>. Overall, 19 RCTs were judged to have an unclear risk of bias, mainly because the description of the method used to generate the allocation sequence and/or to conceal the allocation was unclear (Annex 2). The majority of RCTs did not calculate the sample size, which was a potential source of imprecision.

### Statistical analysis

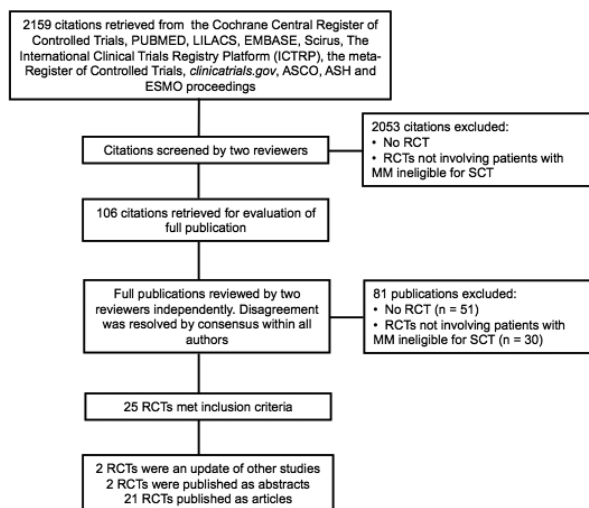


Figure 1. References screened and selected for the systematic review.

To estimate differences between treatments, we pooled the results of RCTs comparing similar treatments and controls and then calculated a weighted treatment effect across the studies. Results were expressed as risk ratios (RR) with 95% confidence intervals (CI) for dichotomous outcomes and weighted mean differences (WMD) with 95% CIs for continuous outcomes. The generic inverse variance by logHR and SE (logHR) was used for time-to event data<sup>21-22</sup>. For the pooled analysis, we calculated the  $I^2$  statistic, which describes the percentage of total variation across studies caused by heterogeneity<sup>21</sup>. Low, moderate, and high levels of heterogeneity correspond approximately to  $I^2$  values of 25%, 50% and 75%, respectively<sup>21</sup>. We used the fixed effect model when the  $I^2$  was  $< 49.9\%$  and the random-effect model when  $I^2$  was  $\geq 50\%$ . Available information was summarized and based on ITT whenever possible. A qualitative description of adverse effects was provided whenever possible. Statistical significance was set at  $p < 0.05$ . All statistical analyses were performed with Review Manager version 5.0 (RevMan, The Cochrane Collaboration).

## Results

Tables 1, 2 and 3 shows the main findings for OS, response rate, hematological and non-hematological toxicity in RCTs included in the review.

### MP versus MD

Three RCTs evaluating MP versus MD were included in the analysis<sup>29,31,39</sup>. Although no significant differences were observed between the two treatments in OS (3 RCT HR 0.95; 95% CI, 0.82-1.10;  $I^2$ , 0%)<sup>29,31,39</sup>, CR rate (2 RCTs, 389 patients: RR 0.35; 95% CI, 0.10-1.25;  $I^2$ , 0%) or hematological toxicity (2 RCTs, 415 patients: RR 1.15; 95% CI, 0.77-1.74;  $I^2$ , 24%)<sup>29,31</sup>, a higher PR rate (3 RCTs, 855 patients: RR 1.54; 95% CI, 1.32-1.80;  $I^2$ , 17%)<sup>29,31,39</sup> with fewer non-hematological toxicities (2 RCTs, 415 patients: RR 2.15; 95% CI, 1.36-3.41;  $I^2$ , 46%)<sup>29,31</sup> was observed in patients treated with MD. However, thrombocytopenia was lower in the MD group in one trial (RR 0.70; 95% CI, 0.54-0.91)<sup>39</sup>. A non-significant trend towards a higher rate of severe bacterial infections was also found in patients treated with MD in one RCT (RR 1.90; 95% CI, 0.98-3.65)<sup>29</sup>. However, two studies reported that non-hematological

**Table 1.** Main findings for overall survival

Reference	Intervention	Comparison	Hazard ratio (95%CI)*	Heterogeneity I <sup>2</sup>
18,33,39	Combination regimen (MP/MD) + Thalidomide**	MP	0.79 (0.66 - 0.96)	86%
23	BMP**	MP	0.61 (0.42 - 0.89)	-
34,36,44	MD	MP	0.95 (0.82 - 1.10)	0%
42	Chemotherapy regimens without melphalan (prednisone + bendamustine)	MP	1.0 (0.58 - 1.73)	-
28-33,35,37, 38,40,41,43,45	More aggressive chemotherapy regimens	MP	0.95 (0.88 - 1.03)	0%

BMP: Bortezomib/Melphalan/Prednisone; MP: Melphalan/Prednisone; MD: Melphalan/Dexamethasone.

\*Hazard Ratio and 95% confidence intervals (CI) were calculated using the generic inverse variance.

\*\*Favoring this intervention.

**Table 2.** Main findings for response to therapy

Reference	Intervention	Comparison	Type of response	Relative risk (95%CI)*	Heterogeneity I <sup>2</sup>
18,33,39,46	Combination regimen (MP/MD) + Thalidomide**	MP	Complete response	3.44 (1.86 - 6.39)	53%
18,33,39,46			At least partial response	1.67 (1.28 - 2.17)	74%
23	BMP	MP	Complete response	8.35 (4.68 - 14.89)	-
			At least partial response	1.30 (1.06 - 1.59)	-
34,36	MD**	MP	Complete response	0.35 (0.10 - 1.25)	0%
34,36,44			At least partial response	1.54 (1.32 - 1.80)	17%
34,42,45	Chemotherapy regimens without melphalan	MP	Complete response	0.99 (0.10 - 9.46)	78%
28-33,35,37, 38,40,41,43,45	More aggressive chemotherapy regimens	MP	Complete response	1.06 (0.49 - 2.41)	75%
			At least partial response		

BMP: Bortezomib/Melphalan/Prednisone; MP: Melphalan/Prednisone; MD: Melphalan/Dexamethasone.

\*Relative Risk and 95% confidence intervals (CI) for dichotomous primary outcomes were calculated by the Mantel-Haenszel fixed-effects model when I<sup>2</sup> < 50%.

Relative Risk and 95% confidence intervals (CI) for dichotomous primary outcomes were calculated by the Mantel-Haenszel random-effects model when I<sup>2</sup> > 50%.

\*\*Favoring this intervention.

**Table 3.** Main findings for hematological and non-hematological toxicity (grade 3-4)

Reference	Intervention	Comparison	RR (95%CI)*	Heterogeneity I <sup>2</sup>
<b>Hematological toxicity</b>				
18,33,39	Combination regimen (MP/MD) + Thalidomide**	MP	0.79 (0.19 - 3.29)	97%
23	BMP	MP	1.11 (0.86 - 1.44)	-
34,36	MD	MP	1.15 (0.77 - 1.74)	24%
32,34,35,40	More aggressive chemotherapy regimens	MP	1.23 (0.85 - 1.80)	88%
<b>Non-hematological toxicity</b>				
18,33,39	Combination regimen (MP/MD) + Thalidomide**	MP	2.14 (1.80 - 2.55)	0%
23	BMP	MP	1.27 (0.68 - 2.37) (data for overall grade 3-4 toxicity)	-
34,36	MD**	MP	2.15 (1.36 - 3.41)	46%
32,34,37	More aggressive chemotherapy regimens	MP	1.46 (0.90 - 2.37)	91%

BMP: Bortezomib/Melphalan/Prednisone; MP: Melphalan/Prednisone; MD: Melphalan/Dexamethasone.

\*Relative Risk and 95% confidence intervals (CI) for dichotomous primary outcomes were calculated by the Mantel-Haenszel fixed-effects model when I<sup>2</sup> < 50%.

Relative Risk and 95% confidence intervals (CI) for dichotomous primary outcomes were calculated by the Mantel-Haenszel random-effects model when I<sup>2</sup> > 50%.

\*\*Favoring this intervention.

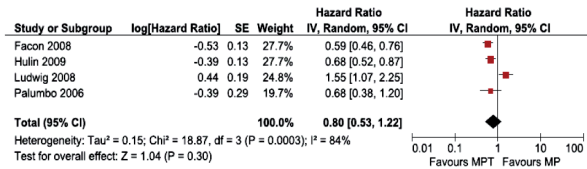
toxicity was significantly higher in patients treated with MD, mainly due to infections and hyperglycemia<sup>31,39</sup>. One RCT found that PFS was 21.1 versus 22.9 months (MD - HR 1.80, 95% CI, -2.27 to -1.33; p < 0.01)<sup>29</sup>; 15.9 versus 23.3 months (p = 0.35)<sup>31</sup>; and 1.8 versus 1.9 years (HR 0.88, 95% CI, 0.72-1.07; p = 0.2) for induction therapy and 2.8 versus 2.1 years (HR 0.61, 95% CI, 0.47-0.79; p = 0.0002) for maintenance therapy<sup>39</sup>.

### MP versus MPT

Seven studies comparing MP and MPT were identified<sup>13,14,29,34,41,42,44</sup>, one of which was an update of a previously published study<sup>14</sup>. Another trial did not report

the number of participants randomized and analyzed in each arm and was excluded from the analysis<sup>42</sup>. A non-significant trend towards longer OS was observed in MPT-treated patients when 4 RCTs were pooled (HR 0.80; 95% CI, 0.53-1.20; I<sup>2</sup>, 84%); however, the patients included in the four trials were very heterogeneous, which may have skewed the results<sup>13,29,34,44</sup> (figure 2a). When one RCT was excluded<sup>34</sup>, a significant difference in OS favoring MPT was found (HR 0.80; 95% CI, 0.53-1.22; I<sup>2</sup>, 0%). When five RCTs, with a total of 1335 patients, were pooled, higher CR (RR 3.75; 95% CI, 2.07-6.77; I<sup>2</sup>, 40%) (figure 2b) and PR rates (RR 1.72; 95% CI, 1.37-2.15; I<sup>2</sup>, 70%) were attained with



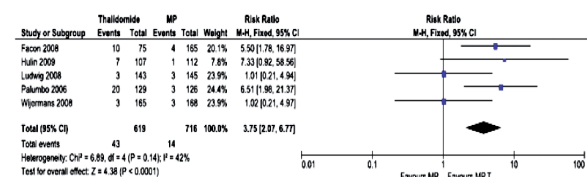


**Figure 2a.** Overall survival obtained from pooled analysis of MP versus MPT.

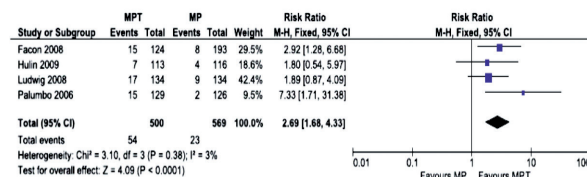
MPT<sup>13,29,34,41,44</sup>.

In four RCTs, median PFS was significantly higher in patients treated with MPT: (HR 0.51; 95%CI, 0.35-0.75)<sup>13</sup>, 17.8 versus 27.5 months (HR 0.45; p < 0.0001)<sup>29</sup>, 24.1 versus 18.5 months (HR 0.62; p = 0.001)<sup>44</sup>, and 10 versus 13 months (p < 0.02)<sup>41</sup>. Conversely, in a fifth trial, median PFS was 16.7 and 20.7 months for the TD and MP groups, respectively (HR 1.30; 95% CI, 0.95-1.78)<sup>34</sup>. The proportion of patients without progressive disease at 12 and 24 months was 59% (95% CI, 51-68%) and 41% (95% CI, 33-51%) for those treated with TD and 63% (95% CI, 55-72%) and 48% (95% CI, 40-58%) for those treated with MP<sup>34</sup>.

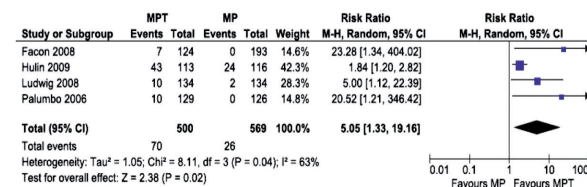
In three RCTs with a total of 860 patients, no significant differences were found in grade 3-4 hematological toxicities (RR 0.79; 95% CI, 0.19-3.29; I<sup>2</sup>, 97%); however, greater differences were observed in non-hematological toxicities (RR 2.14; 95% CI, 1.80-2.55; I<sup>2</sup>, 0%)<sup>13,29,34</sup>. Thrombosis/embolism was significantly



**Figure 2b.** Pooled analysis for response obtained for MP versus MPT.



**Figure 3a.** Adverse events (thrombosis/embolism) observed in MP versus MPT.



**Figure 3b.** Pooled analysis for adverse event (peripheral neuropathy) in MP versus MPT.

higher in the MPT group in four RCTs with 1069 patients (RR 2.69; 95% CI, 1.68-4.33; I<sup>2</sup>, 3%)<sup>13,29,34,44</sup>. However, no significant difference was found between the two treatment groups in the two RCTs, with 523 patients, with available data on pulmonary embolism (RR 1.68; 95% CI, 0.30-9.35; I<sup>2</sup>, 29%)<sup>13,34</sup> (figure 3a). Finally, in four trials with a total of 1069 patients, peripheral neuropathy was significantly higher in the MPT group (RR 5.05; 95% CI, 1.33-19.16; I<sup>2</sup>, 63%) (figure 3b)<sup>13,29,34,44</sup>.

### MP versus BMP

Only one RCT, including 668 patients, assessed BMP compared to MP<sup>18</sup>. Both OS and PFS were longer in the BMP group (OS: HR 0.61; 95% CI, 0.42-0.89; PFS: HR 0.48; 95% CI, 0.41-0.56). According to the EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) criteria, higher rates for both CR and PR were also attained with BMP (CR: RR 8.35; 95% CI, 4.68-14.89; p = 0.0001; PR: RR 1.30; 95% CI, 1.06-1.59; p = 0.01), while according to the International Uniform Response Criteria (IURC), only CR rate was higher for BMP (RR 8.39; 95% CI, 4.82-14.60; p = 0.00001). The median duration of response was 19.9 months for the BMP group and 13.1 months for the control MP group (p = ns). The median duration of response among patients attaining a CR was 24.0 months in the BMP group and 12.8 months in the MP group (no p value reported). No significant differences were found between the two groups regarding death during treatment (5% and 4% respectively), treatment-related deaths (1% and 2%), overall grade 3-4 toxicities (RR 1.27; 95% CI, 0.68-2.37) or grade 3-4 hematological toxicity (RR 1.11; 95% CI, 0.86-1.44). Anemia was significantly reduced in patients treated with BMP (RR 0.72; 95% CI, 0.56-0.92); however, grade 3-4 peripheral sensory neuropathy (RR 88.22; 95% CI, 5.45-1426.63) and herpes zoster infections (RR 3.19; 95% CI, 1.78-5.69) occurred more frequently in the BMP group. An update of the study<sup>43</sup>, with a median follow-up of 25.9 months, recently reported a median time to next treatment of 28.1 versus 19.2 months (HR 0.53; p < 0.000001), a treatment-free interval of 16.6 versus 8.4 months (HR 0.54; p < 0.000001), and a 3-year OS rate of 72% versus 59%, for the BMP and MP groups, respectively. The BMP group had a 36% reduced RR of death compared to the MP group (HR 0.644; p = 0.0032). Overall grade 3-4 adverse events and severe adverse events were similar

in the two groups (RR 1.13; 95% CI, 0.94-1.36;  $p = 0.19$  and RR 1.19; 95% CI, 0.83-1.71;  $p = 0.35$ ). Peripheral neuropathy (all grades) was significantly higher in the BMP group (RR 88.22; 95% CI, 5.15-1477;  $p = 0.002$ ) but improved over time in 79% of cases by a median of 1.9 months; 60% of neurotoxic adverse events were resolved within a median of 5.7 months.

### MP versus other chemotherapy regimens without melphalan

Only three studies, including a total of 860 participants, did not include melphalan in the second chemotherapy regimen<sup>29,37,40</sup>. One study compared MP to dexamethasone or dexamethasone plus IFN- $\alpha 2b$ <sup>29</sup>; another compared MP to prednisone plus bendamustine<sup>37</sup>; and the third compared MP to VMCP and BCNU<sup>40</sup>. When the three studies were pooled, no significant difference between groups was found in the CR rate (RR 0.99; 95% CI, 0.10-9.46;  $I^2$ , 78%). After the first interim analysis, the regimen with dexamethasone was discontinued in the first study<sup>40</sup>. The study comparing prednisone plus bendamustine to MP<sup>37</sup> found no significant difference in OS between the two groups (HR 1.0; 95% CI, 0.58-1.73). However, a significantly higher number of patients treated with prednisone plus bendamustine achieved a CR compared to those receiving MP (RR 2.55; 95% CI, 1.22-5.30). Time to disease progression was also longer in patients treated with prednisone plus bendamustine (14 versus 10 months;  $p < 0.02$ ). Frequency of anemia, leucopenia and thrombocytopenia were similar in the two groups.

The study comparing MP to dexamethasone-based therapies found no significant differences in OS or in the CR and PR rates at 6 months among the three treatment groups<sup>29</sup>; however, the MP group had less grade 3-4 non-hematological toxicity than dexamethasone alone (RR 1.70; 95% CI, 1.05-2.76) and dexamethasone plus IFN- $\alpha 2b$  (RR 1.67; 95% CI, 1.02-2.74).

### MP versus more aggressive chemotherapy regimens

Thirteen RCTs, including 3736 patients and 17 different treatment arms, compared more aggressive chemotherapy regimens to MP<sup>23-28,30,32,33,35,36,38,40</sup>. The meta-analysis of all these studies found no significant differences in PR rates between MP and the other chemotherapy regimens (RR 1.06; 95% CI, 0.49-2.41;

$I^2$ , 75%). A subgroup analysis of seven RCTs, including a total of 1458 patients, comparing MP to regimens containing vincristine, melphalan, cyclophosphamide and prednisone or vincristine, BCNU, adriamycin and prednisone also found no significant differences in PR rates (RR 1.14; 95% CI, 0.96-1.36;  $I^2$ , 53%)<sup>24,25,30,32,35,38,40</sup>. Results of a subgroup analysis of five of the RCTs, with 1395 patients, were similar (RR 1.09; 95% CI; 0.83-.43;  $I^2$ , 83%)<sup>23-25,35,38</sup>. In addition, there was no difference in OS, either when all 13 RCTs were pooled or in either of the two subgroup analyses (HR 0.95; 95% CI, 0.88-1.03;  $I^2$ , 0%). A significant difference in OS was found in one study comparing MP with reduced-intensity SCT with melphalan (HR 0.74; 95% CI, 0.56-0.97)<sup>28</sup>.

When pooling four RCTs, with 1236 patients, no significant differences were observed in grade 3-4 hematological toxicity (RR 1.23; 95% CI, 0.85-1.80)<sup>27,28,30,35</sup>. Similarly, when three RCTs, with 1218 patients, were pooled, no differences were observed in grade 3-4 non hematological toxicity (RR 1.46; 95% CI, 0.90-2.37)<sup>27,28,32</sup>. However, both hematological and non-hematological grade 3-4 toxicities were significantly higher in the group receiving reduced-intensity SCT with melphalan<sup>28</sup>.

## Discussion

The introduction of SCT has represented a major step forward in treating MM. However, this progress has been limited to patients aged less than 65-70 years, and MP has remained the gold standard for elderly patients during the past three decades<sup>130-134</sup>. This situation may change in coming years with the introduction of novel drugs targeting the myeloma cell and its bone marrow microenvironment, such as thalidomide, other immunomodulatory drugs and bortezomib<sup>10</sup>. We have evaluated the effects of intervention in five groups: MP versus MD, MP versus MPT, MP versus BMP, MP versus other chemotherapy regimens without melphalan, and MP versus more aggressive chemotherapy regimens.

Our review identified three RCTs<sup>29,31,39</sup> comparing MP to MD. Pooled data showed a significantly higher PR rate in the MD group; however, non-hematological toxicities were also higher with MD, with an increased rate of infections and hyperglycemia, and no differences in OS were observed, perhaps due to early mortality from non-myeloma-related causes. Since MD causes

higher morbidity rates, these results have led investigators to reject MD as a new standard therapy.

Six studies included thalidomide-based regimens for treating MM patients who were ineligible for SCT<sup>18,19,33,39,46,47</sup>, one of which was an update of a previously published study<sup>19</sup>. The thalidomide-based regimens had higher ORR rates in four of these studies<sup>18,33,39,46</sup> and longer PFS in three<sup>18,33,46</sup>. Although OS was also longer in three of the studies<sup>18,33,39</sup>, this finding must be interpreted with caution since the studies were quite heterogeneous, due to the wide variety of thalidomide doses (100 to 400 mg/d), the non-universal use of thalidomide as maintenance therapy until disease progression<sup>14,35</sup>, and the wide range of chemotherapy cycles used in combination with thalidomide (6 to 12 cycles). In fact, the use of thalidomide as induction and maintenance therapy has been shown to lead to acquired resistance to this agent<sup>135</sup>.

We found that non-hematological toxicities, mainly thromboembolic defects and peripheral neuropathy, were more frequent in patients receiving thalidomide. Along these same lines, a meta-analysis of trials using thalidomide-based therapy described a 9% (95% CI, 6-13%) absolute increase in risk of venous thromboembolic events and a number needed to harm (NNH) of 11 (95% CI, 8-17); moreover, in six of ten RCTs using thalidomide as induction therapy, no difference was attributable to the non-use of thromboembolic prophylaxis<sup>134</sup>. The same meta-analysis examined 13 RCTs, with 4144 previously untreated MM patients<sup>134</sup>; nine of these trials evaluated induction therapy and reported a significant improvement in progression endpoints with thalidomide. However, only two of the trials<sup>29,136</sup> detected significant improvements in OS. The pooled HR for OS was 0.67 (95% CI, 0.56-0.81) when thalidomide was added to standard non-transplantation therapy, with a negative test for heterogeneity. The weighted RR for response to a thalidomide-containing-regimen was 1.5, which translates to an absolute reduction in the risk of having less than a 24% PR. This suggests that an average of four patients (95% CI, 3-6) need to be treated with thalidomide in order to obtain one additional response. The weighted RR for a CR to induction thalidomide was 2.82<sup>134</sup>.

Only one study compared MP to BMP and found improved ORR, PFS and OS with BMP<sup>18</sup>. This recent study was closed prematurely based on favorable

results, and updated results were reported after a longer median follow-up of 25.9 months<sup>43</sup>. The update confirmed that BMP was associated with a 36% reduction in the risk of death, with median OS not reached in either arm. Furthermore, BMP showed efficacy regardless of poor prognostic characteristics, including cytogenetic analysis (high-risk defined as t[4;14], t[14;16], del[17p]) by FISH<sup>43</sup>. The update also evaluated response to subsequent therapies, including bortezomib retreatment. Importantly, BMP-treated patients were able to respond to bortezomib-based salvage and immunomodulatory drug-based rescue therapy in similar proportions to patients receiving only MP. This suggests that the initial use of proteasome agent combinations does not necessarily result in significant resistance at a later date<sup>43</sup>.

Three studies did not include melphalan in their schedules<sup>29,37,40</sup>; there were no differences in ORR or in OS rates in the group of patients who were treated with dexamethasone or bendamustine without melphalan; nevertheless, there was a higher CR rate and PFS in those receiving bendamustine<sup>37</sup>.

The 13 trials using more aggressive chemotherapy regimens were carried out several decades ago and reported no improvement in any of the outcomes compared to MP, thus further demonstrating that adding more agents does not necessarily offer any advantages. These findings were similar to those previously reported by the Myeloma Trialists Collaborative Group, who described a non-significant difference in OS between patients allocated to combination chemotherapy or MP. The estimate for proportional reduction in the annual odds of death is 1.5% in favor of combination chemotherapy, but the 95% CI for this reduction ranges from an 8% benefit for chemotherapy to a 5% benefit for MP; this range corresponds to an absolute 1% difference in OS at 3 years<sup>9</sup>.

Lenalidomide was not included in our analysis because no RCTs have compared it to MP; however, this novel component seems to offer some advantages over thalidomide, especially in terms of neurotoxicity and ORR<sup>137,138</sup>. The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) E4A03 phase III trial randomized 445 patients with newly diagnosed MM to lenalidomide plus high-dose dexamethasone (RD) or lenalidomide plus low-dose dexamethasone (Rd). The primary analysis demonstrated a higher ORR

with the high-dose than with the low-dose regimen (79% vs. 69%), but the difference did not reach the predefined ORR of 15% for the low-dose arm. In contrast, the 2-year OS rate for the low-dose arm was 88%, compared to 78% in the high-dose arm ( $p = 0.007$ )<sup>139</sup>. In fact, these results allowed the study to be closed prematurely. The encouraging data obtained with lenalinomide will provide the basis for new RCTs, which may lead to its use in patients ineligible for SCT. MP thus continues to be the backbone of treatment for patients not eligible for SCT although newer combinations may improve results and should be considered as part of standard therapy. Our conclusions are supported by the guidelines for the management of MM patients ineligible for standard high-dose chemotherapy with autologous SCT recently published by the International Myeloma Working Group<sup>140</sup>.

### Quality of the evidence

Our systematic review and meta-analysis was based on RCTs reported in the literature or presented at major international cancer or hematology conferences. As such, the study has a number of important limitations. Firstly, it is vulnerable to publication bias, nevertheless, the funnel plot decline this observation (see Annex 3). We attempted to minimize the potential impact of publication bias by including large and well-designed search strategies, but negative trials or studies conducted in developing countries may have been inadvertently excluded. Since our analysis was limited to published data, in some cases, we had incomplete information. Our integrative review was based on aggregating study and sub-study data, not on individual patient information. As a result, our time-to-event analysis was limited and it was not possible to explore whether patient factors contributed to the statistical heterogeneity we observed in some of the outcome analyses. Finally, the quality of a meta-analysis

is always subject to the studies included in the review. All our included studies were opened and only four RCTs had a low risk of bias; the other 18 trials were judged to have an unclear risk of bias, mainly because the description of the method used for generating the allocation sequence and/or concealing the allocation was unclear. The absence of blinding had minimal relevance for the analysis of outcomes such as OS or PFS but may have affected adverse event rates. Furthermore, most RCTs did not calculate sample size, which represents a potential source of imprecision, and some of the studies reported preliminary results for which it was impossible to obtain predefined statistical parameters<sup>18</sup>.

### Acknowledgments

This study was supported by an independent grant (009-2008) from the Foundation for Clinical and Translational Cancer Research (FICMAC) (Bogotá, Colombia). FICMAC had no such involvement on the text. We thank Mrs. René O'Brate for helpful comments and editorial support.

### Statement of authors' contributions

- Study proposal (all authors),
- Search strategy (LR, AFC),
- Selection of studies to include (MLR, JFC, CPC, CA, LR, JB, AFC),
- Assessment and extraction of data from RCTs (MR, JFC, CPC, CA, LR, JB),
- Third assessor when necessary (AFC, HAB),
- Summary and analysis of data (LR, JB, AFC),
- Interpretation of data (MLR, JFC, CPC, CA, LR, JB, AMC, AFC, HAB),
- Critical review (MLR, AFC, HAB),
- Writing and approval of final review (all authors).

**Annex 1. Characteristics of RCTs included in the review**

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes
Blade 1990	Multicenter RCT, open label study with parallel design, unblinded.  N = 386	Naive patients with MM diagnosis according to the Chronic Leukemia Myeloma Task Force (1973). Patients with asymptomatic disease were excluded.	a. MP <sup>1</sup> alternating with  b. VCM <sup>1</sup> /VBAP <sup>1</sup> (courses were administered at 4-weeks intervals)	Evaluation of response was made after eight cycles of chemotherapy. Response was defined as a reduction of 50% or more of the monoclonal component, improvement in PS by at least two grades, and a decrease greater than 50% in measured cross-sectional area of plasmacytomas. Furthermore, the size and number of lytic bone lesions must not have increased, and there also must have been correction of hypercalcemia (< 11.5 mg/dL), anemia (> 9 g/dL), and hypoalbuminemia (> 3 g/dL). Those patients who fulfilled all of the above criteria but who had a less than 50% reduction of M-component were considered to have had a partial response. When the criteria for objective or partial response were not accomplished, the case was considered as a treatment failure. Relapse was defined as an increase greater than 50% from the lowest level of serum M-component achieved with the initial therapy, an increase in size or number of lytic bone lesions, and development of extraosseous plasmacytomas, anemia, or hypercalcemia.
Blade 1993	Multicenter RCT, open label, unblinded.  N= 449 (248 and 239 patients were randomized to receive MP <sup>1</sup> and alternating courses of VCM <sup>1</sup> /VBAP <sup>1</sup> , respectively).	Naive patients with MM diagnosis according to the Chronic Leukemia Myeloma Task Force (1973). Patients with asymptomatic disease were excluded.	MP <sup>1</sup> alternating with VCM <sup>1</sup> /VBAP <sup>1</sup> (courses administered at 4-weeks intervals and patients with serum creatinine >2 mg/dL initially received the alkylating agents at half doses)	Evaluation of response was made after eight cycles of chemotherapy. Response was defined as a reduction of 50% or more of the monoclonal component, improvement in PS by at least two grades, and a decrease greater than 50% in measured cross-sectional area of plasmacytomas. Furthermore, the size and number of lytic bone lesions must not have increased, and there also must have been correction of hypercalcemia (< 11.5 mg/dL), anemia (> 9 g/dL), and hypoalbuminemia (> 3 g/dL). Those patients who fulfilled all of the above criteria but who had a less than 50% reduction of M-component were considered to have had a partial response. When the criteria for objective or partial response were not accomplished, the case was considered as a treatment failure. Relapse was defined as an increase greater than 50% from the lowest level of serum M-component achieved with the initial therapy, an increase in size or number of lytic bone lesions, and development of extraosseous plasmacytomas, anemia, or hypercalcemia.
Boccardo 1991	Multicenter RCT, open label.  N = 304	Naive patients with MM according to the SWOG criteria. MM was classified using the Durie and Salmon staging system.	MP <sup>2</sup> VMCP <sup>2</sup> /VBAP <sup>2</sup> (induction treatment was administered at 28-day intervals for 12 months)	Response was defined as a reduction of 50% or more in the M-component. Relapse was defined as an increase greater than 100% from the lowest level of serum M-component, or a raise in the size or number of lytic bone lesions. Progression were defined for never-responding population as an increase greater than 25% in the M-component or an increase in size or number of lytic bone lesions during induction treatment.
Cavo 2002	Multicenter RCT, open label, unblinded.  N = 542 (patients were assigned in blocks of six to receive one of three regimens consisting of either MP <sup>3</sup> alone, VAD alternating with MP <sup>3</sup> or VND alternating with MP <sup>3</sup> ).  Randomization to the three arms of the study was 1:1:1. Patients were planned to receive 8-monthly courses of chemotherapy. Of the 527 eligible patients, 179 were randomly assigned to MP <sup>3</sup> , 174 to arm alternating VAD/MP <sup>3</sup> , and 174 to alternating VND/MP <sup>3</sup> .	Naive patients with MM diagnosis according to the Chronic Leukemia Myeloma Task Force (1973) Patients were eligible for randomization if they had symptomatic MM and measurable M-protein in the serum and/or urine. Reasons for exclusion included age >80 years, severe heart disease, hepatic dysfunction or prior history of another neoplasm. Patients with smoldering myeloma, localized plasmacytoma or plasma cell leukemia were also excluded.	MP <sup>3</sup> VAD VND  Full drug doses were administered if granulocytes >2x10 <sup>7</sup> /L and platelets >100x10 <sup>9</sup> /L. Patients who completed the induction chemotherapy phase of the study and achieved an objective response received recombinant interferon (IFN) α-2b at the dose of 3 MU, subcutaneously, three times weekly, until evidence of progression.	Response was evaluated according to the criteria of the Chronic Leukemia Myeloma Task Force and was based on M-protein decrease at the end of induction chemotherapy as compared with pre-treatment values.  An objective response was defined by a decrease in serum or urinary M-protein concentration of at least 50% or 75%, respectively, without other evidence of progression. Patients who achieved only a 25% to 50% decrease in serum M-protein level or at least 50% reduction in 24-hour excretion of urinary light chains were considered as having a minor response.  Stable disease, or no change, included less than 25% decrease in serum M protein level or less than 50% reduction in Bence Jones proteinuria.  Progression was defined as a confirmed increase in M-protein concentration of more than 25% above pretreatment values and/or an increase in size or number of lytic bone lesions either during or after completion of induction chemotherapy.
Cooper 1986	Multicenter RCT, with parallel design and open label.  N = 615 (patients were randomized to receive MCBP, sequentially-MCBP, MCBPA or MP <sup>4</sup> )	The diagnosis of MM was established according to the criteria of the Chronic Leukemia-Myeloma Task Force. Any patient had received prior chemotherapy and prior radiation treatment of symptomatic lesions was allowed if the field did not exceed 150 cm <sup>2</sup> and if the course of treatment was completed before protocol entry.	MCBP (repeated every 42 days) Seq-MCBP (repeated every 84 days) MCBPA (repeated every 42 days) MP <sup>4</sup> (repeated every 28 days)	Complete response was defined as a reduction of serum or urinary M-protein to 50% of the initial value, healing of bone lesions, or 50% decrease in the area of measured soft-tissue lesions. Indirect responses included improvement in hemoglobin level, creatinine, serum calcium, PS, or pain.

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes
Facon 2005	RCT, multicenter, parallel, open label.  N=104. (Patients were randomized to receive MP <sup>5</sup> , M-DEX <sup>1</sup> , DEX <sup>1</sup> , or DEX-IFN in a 1:1:1:1 ratio.)  Following the interim analysis, the data safety monitoring board (DSMB) recommended stopping enrollment in the DEX <sup>1</sup> arm based on a striking disadvantage in terms of progression-free survival (P = .001) of DEX <sup>1</sup> as compared with M groups (MP <sup>5</sup> and M-DEX <sup>1</sup> ) and a trend on OS (P =.03).	Patients aged between 65 and 75 years and fulfilling a diagnosis of stage II or III MM according to the Durie and Salmon criteria, or stage I MM patients if they met one of the criteria defining high-risk stage I.  Patients were previously untreated (except the minimum dose of radiotherapy to localized lesions required to relieve symptoms).  Patients were excluded if they met the criteria of primary amyloidosis, had a prior history of another neoplasm or of seizure, had significant cardiac, psychiatric or hepatic dysfunction, had a contraindication to high-dose steroids.	a. MP <sup>5</sup> : Courses were administered at 6-week intervals for 12 cycles. The neutrophil count must have reached 1.5x10 <sup>9</sup> /L and the platelet count 100x10 <sup>9</sup> /L before full-dose chemotherapy was given. A 50% melphalan reduction was performed if the neutrophil count was between 1.0x10 <sup>9</sup> /L and 1.5x10 <sup>9</sup> /L or the platelet count between 50x10 <sup>9</sup> /L and 100x10 <sup>9</sup> /L.  b. DEX <sup>1</sup> : On 12 cycles. The dose could be reduced by 50% (20 mg/d) in case of toxicity  c. M-DEX <sup>1</sup> : The doses of melphalan and dexamethasone and dose adjustments for side effects were the same as those presented for the MP <sup>5</sup> and dexamethasone regimens.  d. DEX-IFN: IFN was permanently discontinued in the case of an emergence of cardiac dysfunction or an occurrence of seizures or psychiatric complications. Protocol doses of IFN were reduced by 20% to 50% in patients who experienced significant fatigue or other symptoms suggesting significant toxicity. The dose was subsequently reescalated if this was feasible.	Overall survival, progression-free survival, survival after progression, response rates, and toxicities. Any response required an improvement in bone pain and performance status, correction of hypercalcaemia, and no increase in size or number of lytic bone lesions.  Partial response: reduction in the size of soft-tissue plasmacytomas, 50% reduction in serum monoclonal protein and 24-hour urinary light chain excretion by 75% or more.  Complete response: absence of the original monoclonal protein in serum and urine by immunofixation, less than 5% plasma cells in a bone marrow aspirate, disappearance of soft tissue plasmacytomas.  Progressive disease: more than 25% increase in serum monoclonal protein, 50% increase in the 24-hour urinary light chain excretion, increase in the size or new of bone lesions or soft-tissue plasmacytomas, hypercalcaemia not attributable to any other cause.  Stable disease: Patients not meeting the criteria of either partial or complete response or progressive disease.
Facon 2006	RCT, multicenter, open label.  N = 447 (patients were randomly assigned, 126 assigned to MP <sup>5</sup> , 125 to MP <sup>5</sup> plus thalidomide and 126 to MEL100.)	Untreated patients aged between 65 and 75 years and fulfilling a diagnosis of stage II or III MM according to the Durie and Salmon criteria, or stage I MM patients if they met one of the criteria defining high-risk stage I patients. If younger, were included if they were ineligible for high-dose treatment. Exclusion criteria: previous history of another neoplasm (except basocellular cutaneous or cervical epithelioma); primary or associated amyloidosis; a WHO performance index of 3 or greater, if unrelated to MM; substantial renal insufficiency with creatinine serum concentration of 50 mg/L or more; cardiac or hepatic dysfunction; peripheral neuropathy; or infection with HIV, or hepatitis B or C.	a. MP <sup>5</sup> every 6 weeks, 12 cycles.  b. MP <sup>5</sup> every 6 weeks, 12 cycles plus Thalidomide given daily at a dose not exceeding 400 mg per day, continuously during the 12 MP <sup>5</sup> cycles. Thalidomide was stopped at day 4 of the last melphalan and prednisone cycle.  c. Stem-cell support (MEL100): All patients receiving MEL100 had two debulking courses of VAD <sup>1</sup> 4 weeks apart: Peripheral blood stem cells were mobilised by administration of 3 g/m <sup>2</sup> of cyclophosphamide with subsequent mesna (sodium 2-mercaptoethane sulfonate). Granulocyte colony-Stimulating factor (G-CSF, Granocyte), was given at 10 µg/kg on day 1 through the last day of leukapheresis initiated upon recovery of leukocytes to 4x10 <sup>9</sup> /L. The minimum number of obtained CD34 cells needed was 2x10 <sup>6</sup> /kg per melphalan 100 mg/m <sup>2</sup> course. The first course was followed by the reinfusion of stem cells 36 h later. G-CSF was given at 150 µg/m <sup>2</sup> on day 5 until neutrophil recovery. The second course of melphalan 100 mg/m <sup>2</sup> was repeated after 2 months.	Overall survival, response, progression-free survival, survival after progression and toxicity.  Complete response: absence of the original monoclonal protein in serum and urine, less than 5% of plasma cells in a bone-marrow aspirate, and the disappearance of soft-tissue plasmacytomas  Progressive disease: 25% increase in the concentration of serum monoclonal protein, 50% increase in the 24-h urinary light chain excretion, increase in the size or new bone lesions or soft-tissue plasmacytomas, hypercalcaemia, not attributable to any cause other than MM.  Best response at 12 months: the highest amount of disease improvement achieved by a patient, except if progressive disease had occurred during that period without response assessment at 12 months (between 9 and 15 months).
Hansen 1985	RCT  N = 104 MP <sup>5</sup> = 33 MVP <sup>1</sup> = 32 VBCMP <sup>1</sup> = 31	All previously untreated patients with a confirmed diagnosis of MM were eligible. Diagnostic criteria for MM: a) more than 3% atypical plasma cells in a bone marrow smear combined with b) at least 1 of the following 3 criteria: (i) an M-component in serum in a high concentration or (ii) excretion of light chains in the urine > 0.25 g/24 h, or (iii) osteolytic bone lesions.	a. MP <sup>5</sup> b. MVP <sup>1</sup> c. VBCMP <sup>1</sup>	Response: a decrease in M component concentration in serum or urine of 75% or more; the osteolytic lesions must not have enlarged > 25% or increased in number, the serum calcium concentration must have remained normal and a decrease of 25% or a normalization of an increased serum Creatinine and a 25% increase or a normalization of HB.
Hernandez 2004	RCT, multicenter, open label. Only 170 (87 MP <sup>1</sup> and 83 DEX <sup>2</sup> ) patients were evaluable for response.	Diagnostic criteria of the Chronic Leukemia Myeloma Task Force of the National Cancer Institute (1973) and be diagnosed with symptomatic MM.	a. MP <sup>1</sup> b. DEX <sup>2</sup>	Response rate, event-free survival, overall survival and toxicity. Those patients who showed disappearance of the M-Component by electrophoresis and <5% plasma cells in bone marrow were considered complete responders.
HJORT 1990	RCT, multicenter.  N = 164MP <sup>5</sup> = 85 Multidrug chemotherapy (MDC) = 79	Inclusion criteria: (A) serum M-protein concentration above 30 g/L (IgG) or 20 g/L (IgA) and/or Bence Jones proteinuria > 1 g/24 h. B) Bone marrow plasma cells > 10% and (C) Osteolytic bone lesions. A diagnosis of MM was accepted if criteria A+B or A+C were fulfilled.	a. MP <sup>5</sup> every 6 weeks.  b. For patients randomized to MDC: (i) stage II patients were given VMCP <sup>3</sup> every 4 weeks, (ii) stage III patients were given VBAP <sup>3</sup> and VMCP <sup>3</sup> alternately every 4 weeks.	Response remission: 50% reduction of the initial M-protein concentration.  Time to response: from the start of treatment until the first confirmed M-protein determination showing at least a 50% reduction.  Relapse: increase in M protein of > 20% or the reappearance of a vanished M-protein.

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes
Kildahl-Andersen 1988	RCT, multicenter. N = 92 VCCM <sup>1</sup> = 48 MP <sup>7</sup> = 44	92 Patients with MM diagnosed according to the criteria recommended by the Chronic Leukemia-Myeloma Task Force and the South West Oncology Group. No patient received prior chemotherapy. Staging performed according to Durie & Salmon.	a. VCCM <sup>1</sup> b. MP <sup>7</sup>	Median Survival, time to relapse, duration of remission, Response rate.  The criteria for response were those adopted by the Chronic Leukemia-Myeloma Task Force 1973.
Ludwig 2008	Multicenter, open label.N = 289 TD <sup>1</sup> = 145 MP <sup>5</sup> = 144  19 and 15 withdrawals respectively occurred during follow up.	Previously untreated active MM not eligible for autologous transplantation with Durie Salmon stage II and III, and stage I on high risk. Exclusion criteria: Extramedullary or solitary plasmacytoma without evidence of dissemination of disease or with smoldering myeloma, with more than 3 irradiation fields, congestive heart failure (NYHA III and IV), acute infection, uncontrolled medical condition.	a. TD <sup>1</sup> : standard doses on odd cycles and same dose added on day 15 – 18 on even cycles of 28 days. b. MP <sup>5</sup> : during a 28 to 42 day cycle.	Progression-free survival, tolerance, response rates, time to response, overall survival.  Evaluation of response, the EBMT criteria: Disappearance of myeloma protein in serum and urine by immunofixation maintained for a minimum of 6 weeks, <5% plasma cells in bone marrow, no increase in lytic bone lesions, disappearance of soft tissue plasmacytomas.  Progression of the disease: A greater than 25% increase in serum paraprotein concentration and in 24-hour urinary paraprotein excretion, >25% increase in plasma cells, progressive bone disease, hypercalcaemia not attributable to other causes than myeloma.
Osterborg 1989	RCT, multicenter. N = 86 MP <sup>3</sup> = 44 VCMP <sup>4</sup> /VBAP <sup>4</sup> = 42	Patients with MM stage III.  Diagnosis: When at least two of following criteria was met: 1. A monoclonal immunoglobulin peak with a subnormal concentration of at least one non-monoclonal immunoglobulin class (IgG, IgM and IgA) 2. >10% plasma cells in the bone marrow. 3. Osteolytic and/or osteoporotic bone lesions compatible with MM.	a. VCMP <sup>4</sup> alternating every 3 weeks with VBAP <sup>4</sup> . When response was achieved, interval between the cycles was prolonged to 6 weeks. b. MP <sup>3</sup> administered at 6 weeks interval, continued until progression or relapse.	The criteria for response were those adopted by the Chronic Leukemia-Myeloma Task Force 1973.
Palumbo 2006	RCT, multicenter. MPT <sup>1</sup> = 129 MP <sup>8</sup> = 126 There were 10 withdrawals (7 lost to follow up in MP <sup>8</sup> )	Inclusion criteria: previously untreated MM patients older than 65 years (or younger but unable to undergo transplantation), Durie and Salmon stage II or III myeloma, and measurable disease. Exclusion criteria: another cancer, psychiatric disease and any grade 2 peripheral neuropathy.	a. MP <sup>8</sup> : every 4 weeks for six cycles. In this group, patients who had progressive disease or relapse were permitted to crossover to receive thalidomide as salvage treatment. b. MPT <sup>1</sup> every 4 weeks for six cycles.	Clinical response rates, event-free survival, overall survival, prognostic factors, time to the first evidence of response, incidence of any grade 3 or higher adverse events.  Response criteria of the European Group for Blood and Marrow Transplantation/International Bone Marrow Transplant Registry were used.
Palumbo 2008	RCT, multicenter. N = 331 MPT <sup>1</sup> = 167 MP <sup>8</sup> = 164	Patients with previously untreated MM who were older than 65 years or younger not candidates for transplant, Durie and Salmon stage II or III MM, with measurable disease.	a. MPT <sup>1</sup> : every 6 weeks for six cycles. The dose of Thalidomide was reduced by 50% on the occurrence of any non-hematologic grade 2 toxicity and was discontinued for any non-hematologic grade 3 toxicity. Enoxaparin 40 mg day was given subcutaneously during the first 4 cycles of therapy, as anticoagulation prophylaxis. b. MP <sup>8</sup> : every 6 weeks.	Response rates, progression-free survival, overall survival, prognostic factors and adverse events.  Response to treatment: Criteria of European Group for Blood and Marrow Transplantation-International Bone Marrow Transplant Registry.
Pavlovsky 1984	RCT N = 234 previously untreated patients MP <sup>9</sup> = 129 MPCVM <sup>1</sup> = 105	239 untreated patients with MM	a. MP <sup>9</sup> /b. MPCVM <sup>1</sup>	Good response: reduction of >50% in serum M-protein concentration or >75% in urinary M-protein excretion and a decrease of >50% in measured cross-sectional area of a plasmacytoma.  Partial response: decrease of <50% in serum and/or <75% in urinary M-protein with an increase in haemoglobin in the absence of blood transfusion and performance status.

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes
Pönisch 2006	RCT BP <sup>1</sup> = 68 MP <sup>10</sup> = 63  Randomization was stratified by the stage of the disease.	Inclusion criteria: Durie and Salmon criteria for stage II with progression or stage III MM, quantitatively measurable myeloma proteins in the serum and/or urine, leukocyte count >2,000/L, platelet count >50,000/L, Karnofsky performance status of 60%, life expectancy of >3 months, no prior chemotherapy or radiotherapy.  Exclusion criteria: Patients with nonsecretory and local plasmacytoma, HIV or Hbs-AG positivity or active hepatitis, secondary malignancy, pregnancy, lactation or inadequate contraception.	a. MP <sup>10</sup>  b. BP <sup>1</sup>  Treatment with MP <sup>10</sup> or BP <sup>1</sup> was administered every 28 days until maximum remission or disease progression was observed.	Complete remission: decline in serum myeloma protein by >75% to < 25 g/L, reduction in 24-h urinary protein by >90% to < 200 mg/24 h, no increase in skeletal destruction, serum calcium within normal range, no blood transfusion required in the previous 3 months.  Partial remission: decline 25%–74% in serum myeloma protein, reduction in 24-h urinary myeloma protein of 25%–89%, no increase in skeletal destruction, serum calcium within normal range.  No change: only minor variations (<±25%) in serum myeloma protein and/or 24-h urinary protein.  Progressive disease: increase in serum and/or 24-h urinary protein by at least 25%, new osteolytic lesions, hypercalcemia, worsening of anemia with increased infiltration of plasma cells into the bone marrow.
Salmon 1983	RCT  N = 237  a. VCMP <sup>5</sup> and VCAP <sup>1</sup> = 160 b. MP <sup>11</sup> = 77	Previously untreated patients with MM. The diagnosis was established according to criteria by the Chronic Leukemia-Myeloma Task Force and the SWOG.	Three arms: a. Alternating combination of VCMP <sup>5</sup> and VCAP <sup>1</sup>  b. A syncopated alternation of three cycles of VCMP <sup>5</sup> followed by three cycles of VBAP <sup>5</sup>  c. MP <sup>11</sup> Of those patients evaluable for response to induction therapy, 160 were randomized to alternating combination therapy (80 to VCMP <sup>5</sup> + VCAP <sup>1</sup> and 80 to VCMP <sup>5</sup> + VBAP <sup>5</sup> ) and 77 to MP <sup>11</sup> . Patients who had achieved remission were then randomized to maintenance treatment with VCMP <sup>5</sup> alone or in combination with Levamisole 100 mg/m <sup>2</sup> PO on days 6 and 7, and days 13 and 14 of each cycle of VCMP <sup>5</sup> chemotherapy.	SWOG criteria objective remission status: At least a 75% reduction in the rate of M-component production and tumor burdens, and improvement in other response criteria (e.g., anemia and hypercalcaemia).
San Miguel 2008	RCT, multicenter, open label.  N = 682  MP <sup>1</sup> plus Bortezomib = 344 MP <sup>1</sup> = 338  Randomization was stratified according to baseline levels of β2-microglobulin.	Patients with newly diagnosed, untreated, symptomatic, measurable MM who were not candidates for stem-cell transplantation because of age (≥65 years) or coexisting conditions were eligible.	a. MP <sup>1</sup> every 6 weeks.  b. MP <sup>1</sup> every 6 weeks plus Bortezomib 1.3 mg/m <sup>2</sup> , by intravenous bolus on days 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, and 32 during cycles 1 to 4 and on days 1, 8, 22, and 29 during cycles 5 to 9.	Time to disease progression, rate of complete response, duration of response, time to subsequent myeloma therapy, overall survival.  Using criteria of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). The rate of serious adverse events in the bortezomib group was higher than that in the control group (46% vs. 36%).
Shustik 2006	RCT.  N = 466 DEX <sup>3</sup> = 232 MP <sup>12</sup> = 234  Assessment or maintenance with Desamethasone = 292 Observation = 147 Dexamethasone = 145	Patients with previously untreated, symptomatic stage I or stages II-III MM using the Salmon-Durie classification.  Inclusion criteria: Histological confirmation of MM and a measurable serum monoclonal paraprotein or urinary excretion of at least 1.0 g of monoclonal light chain protein in 24 h. Patients with marrow plasmacytosis at <10% were eligible if a measurable serum or urine paraprotein was present with at least one osteolytic bone lesion.  Exclusion criteria: Comorbid condition, cancer other than adequately treated squamous or basal cell carcinoma of the skin, carcinoma in situ of the cervix, or cancer that was treated more than 5 years before study, peptic ulcer disease.	Four treatment arms: Induction treatment with MP <sup>12</sup> or DEX <sup>3</sup> and maintenance management with observation or dexamethasone.  MP <sup>12</sup> was given every 28 days. If after two treatment cycles, a stable or rising monoclonal protein was observed and nadir neutropenia of < 0.5 × 10 <sup>9</sup> /L was not observed, doses were escalated by 3 mg/m <sup>2</sup> with subsequent cycles.  DEX <sup>3</sup> was given every 14 days for the first 84 days (3 treatment cycles) and then every 28 days with remaining cycles. Patients were to receive twelve 28-day cycles of therapy: doses were attenuated or deleted according to treatment-related toxicities.  Patients who did not demonstrate disease progression after completing induction therapy were, as per their initial allocation, either observed or received dexamethasone 40 mg per day for 4 days every 28 days until experiencing dose-limiting toxicity or progressive myeloma.  Patients with a satisfactory response to treatment, and who, subsequently experienced progressive myeloma, were retreated with their assigned induction treatment; if the initial response to therapy was unsatisfactory, patients received subsequent therapy off study.	Overall survival, response to treatment, progression-free survival, treatment-related toxicity.  Criteria for response: Reduction in the serum monoclonal paraprotein by at least 50% and a reduction in the 24-h urine excretion of monoclonal light chain by at least 90%.  Criteria for progressive disease: Increase in the serum monoclonal paraprotein to least 50% above the baseline value and in the 24-h urinary monoclonal light chain excretion to >100% above baseline, hypercalcemia despite chemotherapy, new lytic bone lesion, progressive cytopenia in conjunction with increasing marrow plasmacytosis.



Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes
Tribalto 1985	RCT.  N = 133 previously untreated patient. N = 133 MP <sup>13</sup> = 47 VCMP <sup>9</sup> = 53 PCB <sup>1</sup> = 33	Only previously untreated patients with diagnosis of MM according to the South Western Oncology Group (SWOG) criteria. Patients were stratified according to Durie & Salmon System. The presence or absence of normal renal function (BUN < 40 mg%, creatinine < 2 mg%) subclassified patients into A and B groups.	a. MP <sup>13</sup> , monthly x 6.b. VCMP <sup>9</sup> , monthly x 6.c. PCB <sup>1</sup> ; 3 Cycles monthly.	Criteria for response by the South Western Oncology Group (SWOG) criteria: Decrease in the M-proteins of 75% or more, and to less than 2,5 g/dL, a >90% decrease in 24-h urine globulin, not increment in size and number of lytic skull lesions, serum calcium remained normal, correction of anemia and hypoalbuminemia.  Patients with 50-75% decrease in M-protein were considered to be improved. If not satisfy any of these categories, were deemed unresponsive.  Progression: Increase in M-protein of at least 1.0 g/dL, a 100% increase in the protein excreted in the urine per 24h, hypercalcaemia > 11.0 mg/dl, plasmacytomas that enlarge progressively  Relapse: Rise in M-protein over 50% of the pre-study level, rise in calcium > 11.0 mg/dL, development of plasmacytoma
Wijermans 2008	RCT  N=301  a. MP <sup>14</sup> = 149 b. MP <sup>14</sup> plus Thalidomide = 152	Patients with previous untreated MM > 65 years of age with a stage IB or higher.	a. MP <sup>14</sup> every 4 weeks.  b. MP <sup>14</sup> every 4 weeks plus Thalidomide 200 mg daily.  A maximum of 8 cycles was planned. In case of ongoing improvement of response, further therapy was allowed until a plateau phase was reached. When a good response and a plateau phase was reached, the patients on MP <sup>14</sup> plus Thalidomide received maintenance therapy with Thalidomide 50 mg/day until disease progression.	Event Free Survival, Progression Free Survival, Overall Survival, Response Rate.  Responses were assessed using the IMWG criteria.
Hulin 2009	RCT, Multicenter, placebo study.  N = 229  a. MP <sup>15</sup> plus Placebo = 116 b. MP <sup>15</sup> plus Thalidomide = 113	Patients had stage II or III, newly diagnosed MM, according to Durie-Salmon criteria and were at least 75 years of age. Durie-Salmon stage I MM could be enrolled if they met the criteria of high-risk stage I disease. Exclusion criteria: previous neoplasms, amyloidosis, a WHO performance index of 3 or higher, renal insufficiency with creatinine serum concentration of 50 mg/L or more; cardiac or hepatic dysfunction; peripheral neuropathy; history of venous thrombosis during the previous 6 months; HIV infection, or hepatitis B or C infections.	a. MP <sup>15</sup> plus Placebo  b. MP <sup>15</sup> plus Thalidomide 100mg  Placebo or thalidomide was given continuously for 72 weeks, administered at bedtime. A dose reduction to 50 mg per day of Thalidomide or placebo was allowed at the investigator discretion in the event of patient intolerance, especially in case of mild or moderate peripheral neuropathy (grade 1 or 2).	Overall survival, safety, response rates, and progression-free survival.

RCT: randomized controlled trial; MM: MM; PS: performance status.

MP<sup>1</sup>: melphalan 9 mg/m<sup>2</sup> PO days 1-4 + prednisone 60 mg/m<sup>2</sup> day PO or IM days 1-4. MP<sup>2</sup>: melphalan 6 mg/m<sup>2</sup> PO days 1-7 + prednisone 60 mg/m<sup>2</sup> PO days 1-7.

MP<sup>3</sup>: melphalan 10 mg/m<sup>2</sup> PO days 1-4 + prednisone 80 mg/m<sup>2</sup> IM days 1-4.

MP<sup>4</sup>: melphalan 16 mg/m<sup>2</sup> PO days 1, 15, 29, 43, and every 28 days thereafter + 6-week tapering course of prednisone beginning at a dose of 0.8 mg/kg for 14 days, with reductions to 0.4 mg/kg days 15-28, and 0.2 mg/kg days 29-42.

MP<sup>5</sup>: melphalan 0.25 mg/kg PO days 1-4 + prednisone 2 mg/kg PO days 1-4.

MP<sup>6</sup>: melphalan 0.15 mg/kg PO days 1-7 every 4 weeks + prednisone.

MP<sup>7</sup>: melphalan 0.25 mg/kg PO days 1-4 + prednisone 100-150 mg dependent of weight PO days 1-4.

MP<sup>8</sup>: melphalan 4 mg/m<sup>2</sup> PO days 1-7 + prednisone 40 mg/m<sup>2</sup> PO days 1-7.

MP<sup>9</sup>: melphalan 8 mg/m<sup>2</sup> PO days 1-4 + prednisone 40 mg/m<sup>2</sup> PO days 1-7 every 4 weeks.

MP<sup>10</sup>: melphalan 15 mg/m<sup>2</sup> in 500ml NaCl 0.9% infusion over 30 minutes day 1 + prednisone 60 mg/m<sup>2</sup> PO or IV days 1-4.

MP<sup>11</sup>: melphalan 8 mg/m<sup>2</sup> PO days 1-4 + prednisone 60 mg/m<sup>2</sup> days 1-4.

MP<sup>12</sup>: melphalan 9 mg/m<sup>2</sup> PO days 1-4 + prednisone 100 mg/m<sup>2</sup> PO days 1-4.

MP<sup>13</sup>: melphalan 0.1 mg/kg PO days 1-7 + prednisone 40 mg/m<sup>2</sup>.

MP<sup>14</sup>: melphalan 0.25 mg/kg PO days 1-5 + prednisone 1 mg/kg PO days 1-5.

MP<sup>15</sup>: melphalan 0.2 mg/kg PO days 1-4 + prednisone 2 mg/kg days 1-4 every 6 weeks, by 12 cycles.

MPT: melphalan 4 mg/m<sup>2</sup> PO days 1-7 + prednisone 40 mg/m<sup>2</sup> PO days 1-7 + thalidomide 100 mg PO continuously at all cycle and as maintenance therapy until evidence of relapse or refractory disease.

MVP: melphalan 0.15 mg/kg PO day 1 + vincristine 0.03 mg/kg (max 2 mg) IV day 1; every week + prednisone.

MPCVM: melphalan 8 mg/m<sup>2</sup> PO days 1-4 + prednisone 40 mg/m<sup>2</sup> PO days 1-7 every 4 weeks + Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> IV day 1 + Vincristine 0.6 mg/m<sup>2</sup> IV day 1 every 4 weeks and MeCCNU 100 mg/m<sup>2</sup> PO day 1 every 8 weeks.

BP: Bendamustine 150 mg/m<sup>2</sup> in 500 ml NaCl 0.9% infusion over 30 minutes days 1-2 + prednisone 60 mg/m<sup>2</sup> IV or PO days 1-4.

VCMP: vincristine 1 mg IV day 1 + cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup> IV day 1 + melphalan 6 mg/m<sup>2</sup> PO days 1-4 + prednisone 60 mg/m<sup>2</sup> IV or IM days 1-4.

VCMP: vincristine 1 mg IV day 1 + cyclophosphamide 120 mg/m<sup>2</sup> PO days 1-7 + melphalan 6 mg/m<sup>2</sup> PO days 1-7 + prednisone 60 mg/m<sup>2</sup> PO days 1-7.

VCMP: vincristine 1 mg IV day 1 + cyclophosphamide 100 mg/m<sup>2</sup> IV day 14 + melphalan 5 mg/m<sup>2</sup> PO day 1 + prednisone 60 mg/m<sup>2</sup> IV day 14.

VCMP: vincristine 1 mg IV day 1 + cyclophosphamide 100 mg/m<sup>2</sup> PO days 1-4 + melphalan 5 mg/m<sup>2</sup> PO days 1-4 + prednisone 60 mg/m<sup>2</sup> PO days 1-3.

VCMP: vincristine 1 mg/m<sup>2</sup> (maximum 1.5 mg) IV + cyclophosphamide 125 mg/m<sup>2</sup> PO days 1-4 + melphalan 6 mg/m<sup>2</sup> PO days 1-4 + prednisone 60 mg/m<sup>2</sup> PO days 1-4.

VCMP: vincristine 1 mg IV day 1 + ciclophamide 125 mg/m<sup>2</sup> days 1-7 + melphalan 6 mg/m<sup>2</sup> days 1-7 + prednisone 60 mg/m<sup>2</sup> PO days 1-7.

VBCMP: melphalan 0.1 mg/kg PO days 1-7 + BCNU 0.5 mg/kg IV day 1 + cyclophosphamide 10 mg/kg IV day 1 + vincristine 0.03 mg/kg (max 2 mg) IV day 1; every 5 weeks + prednisone

VBAP: vincristine 1 mg IV day 1 + carmustine 30 mg/m<sup>2</sup> IV day 1 + doxorubicin 30 mg/m<sup>2</sup> IV day 1 + prednisone 60 mg/m<sup>2</sup> IV or IM days 1-4.

VBAP: vincristine 1 mg IV day 1 + carmustine 30 mg/m<sup>2</sup> IV day 1 + doxorubicin 30 mg/m<sup>2</sup> IV day 1 + prednisone 60 mg/m<sup>2</sup> PO days 1-7.

VBAP: vincristine 1 mg IV day 1 + carmustine 30 mg/m<sup>2</sup> IV day 1 + doxorubicin 30 mg/m<sup>2</sup> IV day 1 + prednisone 60 mg/m<sup>2</sup> PO days 1-4.

VBAP: vincristine 1 mg IV day 1 + BCNU 30 mg/m<sup>2</sup> IV day 1 + adriamycin 25 mg/m<sup>2</sup> IV day 1 + prednisone 60 mg/m<sup>2</sup> PO days 1-4.

VBAP: vincristine 1 mg/m<sup>2</sup> (maximum 1.5 mg) IV + carmustine 30 mg/m<sup>2</sup> IV day 1 + doxorubicin 30 mg/m<sup>2</sup> IV day 1 + prednisone 60 mg/m<sup>2</sup> PO days 1-4.

VCAP: vincristine 1 mg/m<sup>2</sup> (maximum 1.5 mg) IV + cyclophosphamide 125 mg/m<sup>2</sup> PO days 1-4 + doxorubicin 30 mg/m<sup>2</sup> IV day 1 + prednisone 60 mg/m<sup>2</sup> PO days 1-4.

PCB<sup>1</sup>: Pepticchemio 1 mg/kg day 1 + cyclophosphamide 15 mg/kg day 20 + BCNU 1 mg/kg day 29.

VCCM: Vincristine 0.03 mg/kg IV (max 2 mg) day 1 + carmustine (BCNU) 0.5 mg/kg IV on day 1 + cyclophosphamide 10 mg/kg IV day 1 + melphalan 0.25 mg/kg PO days 1-4.

VAD: vincristine 0.4 mg/m<sup>2</sup> IV (continuous infusion) days 1-4 + doxorubicin 9 mg/m<sup>2</sup> IV (continuous infusion) days 1-4 + dexamethasone 40 mg PO days 1-4.

VAD: vincristine 0.4 mg/m<sup>2</sup> IV (continuous infusion) days 1-4 + doxorubicin 9 mg/m<sup>2</sup> IV (continuous infusion) days 1-4 + dexamethasone 40 mg IV days 1-4.

VND: vincristine 0.4 mg/m<sup>2</sup> IV (continuous infusion) days 1-4 + mitoxantrone 3 mg/m<sup>2</sup> IV (continuous infusion) days 1-4 + dexamethasone 40 mg IV days 1-4. MCBP: melphalan 8 mg/m<sup>2</sup> PO day 1 + cyclophosphamide 300 mg/m<sup>2</sup> IV day 1 + carmustine 100 mg/m<sup>2</sup> IV day 1 + 6-week tapering course of prednisone beginning at a dose of 0.8 mg/kg for 14 days, with reductions to 0.4 mg/kg days 15-28, and 0.2 mg/kg days 29-42. Sep-MCBP: melphalan 16 mg/m<sup>2</sup> PO day 1 + cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> IV day 22 + carmustine 150 mg/m<sup>2</sup> IV day 43 + 6-week tapering course of prednisone beginning at a dose of 0.8 mg/kg for 14 days, with reductions to 0.4 mg/kg days 15-28, and 0.2 mg/kg days 29-42.

MCBPA: melphalan 8 mg/m<sup>2</sup> PO day 1 + cyclophosphamide 300 mg/m<sup>2</sup> IV day 1 + carmustine 100 mg/m<sup>2</sup> IV day 1. Doxorubicin 45 mg/m<sup>2</sup> IV was administered 3 weeks after this therapy in alternate treatment courses (days 85, 190, 295, and 400) + 6-week tapering course of prednisone beginning at a dose of 0.8 mg/kg for 14 days, with reductions to 0.4 mg/kg days 15-28, and 0.2 mg/kg days 29-42.

DEX<sup>1</sup>: Dexamethasone 40 mg/d IV for 4 days beginning on days 1, 9, and 17 by 2 cycles of 6 weeks and 40 mg/d IV at day 1 by 10 cycles of 6 weeks.

DEX<sup>2</sup>: melphalan 9 mg/m<sup>2</sup> PO days 1-4 + dexamethasone 20 mg/m<sup>2</sup> PO days 1-4 and 9-12 every 4 weeks.

DEX<sup>3</sup>: melphalan 9 mg/m<sup>2</sup> PO days 1-4 + dexamethasone 40 mg PO days 1-4 and 14-15.

M-DEX<sup>1</sup>: MP<sup>9</sup> and DEX<sup>1</sup> schema at the same time.

DEX-IFN: IFN alfa-2b 3.0 MU SC 3 times weekly + DEX<sup>1</sup> schema. The IFN was started with dexamethasone and stopped on day 42 of the last dexamethasone cycle.

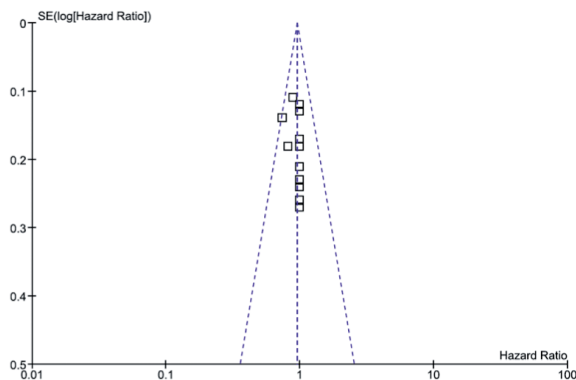
TD: thalidomide 200 mg PO days 1-4 + dexamethasone 40 mg days 1-4.

**Annex 2.** Assessment of the risk of bias in RCTs included in the review

Study	Sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants, personnel and outcome assessors	Incomplete outcome data / withdrawals	Free of selective reporting	Other sources of bias / commentaries	Overall Risk
Blade 1990	Unclear	Unclear	No	Unclear	Unclear	A number of patients were not evaluable for response to therapy. Adverse events were not reported.	Unclear
Blade 1993	Unclear	Unclear	No	Unclear	Unclear	Yes	Unclear
Boccardo 1991	Unclear	Unclear	No	Unclear	Unclear	Hematological and non-hematological adverse events were not reported.	Unclear
Cavo 2002	Unclear	Unclear	No	Unclear	Unclear	Yes	Unclear
Cooper 1986	Unclear	Unclear	No	No	Unclear	Yes	No
Facon 2005	Yes	Unclear	No	Yes	Unclear	Yes	Unclear
Facon 2008	Unclear	Unclear	No	Yes	Unclear	Yes	Unclear
Gulbrandsen 2008 (abst.)	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear
Hamsen 1985	Yes	Unclear	No	Unclear	Unclear	Yes	Unclear
Hernández 2004	Unclear	Unclear	No	Yes	Unclear	Yes	Unclear
HJORT 1990	Unclear	Unclear	No	Unclear	Unclear	Yes	Unclear
Hulin 2009	Unclear	Yes	Unclear	Yes	Unclear	Baseline characteristics were well balanced except for gender.	Unclear
Kildahl-Andersen 1988	Unclear	Unclear	No	Unclear	Unclear	Adverse events were not reported.	Unclear
Ludwig 2008	Yes	Yes	No	Yes	Unclear	Yes	Yes
Osterborg 1989	Unclear	Unclear	No	Unclear	Unclear	Yes	Unclear
Palumbo 2006	Yes	Yes	No	Unclear	Unclear	Hematological and non-hematological adverse events were not reported for each group.	Yes
Pavlovsky 1984	Unclear	Unclear	No	Unclear	Unclear	No sample size calculation.	Unclear
Pönisch 2006	Unclear	Unclear	No	Yes	Unclear	Every adverse event was reported (i.e. leukopenia, anemia, thrombocytopenia), however they were not be summarized as "hematological toxicity".	Unclear
Salmon 1983	Unclear	Unclear	No	Unclear	Unclear	Yes	Unclear
San Miguel 2008	Unclear	Unclear	No	Unclear	Unclear	Every adverse event was reported, however they were not be summarized as "hematological toxicity".	Unclear
Shustik 2006	Yes	Yes	No	Yes	Unclear	Yes	Yes
Tribalto 1985	Yes	Unclear	No	No	Unclear	Hematological and non-hematological adverse events were not adequately reported.	Unclear
Wijermans 2008 (abst.)	Unclear	Unclear	No	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear

Abst.: abstract.

**Annex 3.** Funnel plot



## References

- Bergsagel DE, Bergsagel PL. Epidemiology and etiology of plasma cell neoplasms. In: Gahrton G, Durie BGM, Samson DM, editors. *Multiple myeloma and related disorders*. London: Arnold; 2004:15-45.
- Devesa SS. Descriptive epidemiology of multiple myeloma. In: Orams GI, Potter M, editors. *Epidemiology and biology of multiple myeloma*. Berlin: Springer-Verlag; 1991:3-12.
- International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol*. 2003;121(5):749-57.
- Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2004;351(18):1860-73.
- Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. *Cancer J Clin*. 2000;50:7-33.
- Jantunen E, Kuittinen T, Penttilä K, Lehtonen P, Mahlamäki E, Nousiainen T. High-dose melphalan (200 mg/m<sup>2</sup>) supported by autologous stem cell transplantation is safe and effective in elderly (> or = 65 years) myeloma patients: comparison with younger patients treated on the same protocol. *Bone Marrow Transplant*. 2006;37:917-22.
- Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Greipp PR, Litzow MR, Henderson KJ, et al. Clinical implications of t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16.3;q32), and -17p13 in myeloma patients treated with high-dose therapy. *Blood*. 2005;106:2837-40.
- Terpos E, Eleutherakis-Papaikovou V, Dimopoulos MA. Clinical implications of chromosomal abnormalities in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2006;47(5):803-14.
- Myeloma Trialists' Collaborative Group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *J Clin Oncol*. 1998;16:3832-42.
- Facon T, Mary JY, Pégourie B, Attal M, Renaud M, Sadoun A, et al. Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) group. Dexamethasone-based regimens versus melphalan-prednisone for elderly multiple myeloma patients ineligible for high-dose therapy. *Blood*. 2006;107:1292-8.
- Rajkumar SV, Hayman S, Gertz MA, Dispenzieri A, Lacy MQ, Greipp PR, et al. Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. *J Clin Oncol*. 2002;20:4319-23.
- Weber D, Rankin K, Gavino M, Delasalle K, Alexanian R. Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2003;21:16-9.
- Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, Merla E, Capparella V, Callea V, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9513):825-31.
- Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, Caravita T, Falcone A, Callea V, et al. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood* 2008;112(8):3107-14.
- Hideshima T, Richardson P, Chauhan D, Palombella VJ, Elliott PJ, Adams J, et al. The proteasome inhibitor PS-341 inhibits growth, induces apoptosis, and overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells. *Cancer Res*. 2001;61:3071-6.
- Ma MH, Yang HH, Parker K, Manyak S, Friedman JM, Altamirano C, et al. The proteasome inhibitor PS-341 markedly enhances sensitivity of multiple myeloma tumor cells to chemotherapeutic agents. *Clin Cancer Res*. 2003;9:1136-44.
- Moreau P, Hulin C, Facon T. Frontline treatment of multiple myeloma in elderly patients. *Blood Rev*. 2008;22(6):303-9.
- San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al; VISTA Trial Investigators. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008;359(9):906-17.
- Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*. 2009;23(1):3-9.
- Golder S, McIntosh HM, Duffy S, Glanville J. Centre for Reviews and Dissemination and UK Cochrane Centre Search Filters Design Group. Developing efficient search strategies to identify reports of adverse effects in Medline and Embase. *Health Inf Lib J*. 2006;23(1):3-12.
- Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.0* [updated February 2008]. In: *The Cochrane Collaboration*, 2008. Available from <www.cochrane-handbook.org>. The Cochrane Collaboration, 2008.
- Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, Burdett S, Sydes MR. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials*. 2007;7:8:16.
- Bladé J, San Miguel J, Alcalá A, Maldonado J, García-Conde J, Moro MJ, et al. A randomized multicentric study comparing alternating combination chemotherapy (VCMP/VBAP) and melphalan-prednisone in multiple myeloma. *Blut*. 1990;60(6):319-22.
- Bladé J, San Miguel JF, Alcalá A, Maldonado J, Sanz MA, García-Conde J, et al. Alternating combination VCMP/VBAP chemotherapy versus melphalan/prednisone in the treatment of multiple myeloma: a randomized multicentric study of 487 patients. *J Clin Oncol*. 1993;11(6):1165-71.
- Boccardo M, Marmont F, Tribalto M, Avvisati G, Andriani A, Barbui T, et al. Multiple myeloma: VMCP/VBAP alternating combination chemotherapy is not superior to melphalan and prednisone even in high-risk patients. *J Clin Oncol*. 1991;9(3):444-8.
- Cavo M, Benni M, Ronconi S, Fiacchini M, Gozzetti A, Zamagni E, et al; Writing Committee of the "Bologna 90" Clinical Trial. Melphalan-prednisone versus alternating combination VAD/MP or VND/MP as primary therapy for multiple myeloma: final analysis of a randomized clinical study. *Haematologica*. 2002;87 (9):934-42.
- Cooper MR, McIntyre OR, Propert KJ, Kochwa S, Anderson K, Coleman M, et al. Single, sequential, and multiple alkylating agent therapy for multiple myeloma: a CALGB Study. *J Clin Oncol*. 1986;4(9):1331-9.
- Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, et al; Intergroupe Francophone du Myélome. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet*. 2007;370:1209-18.

29. Facon T, Mary JY, Pégourie B, Attal M, Renaud M, Sadoun A, et al; Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) group. Dexamethasone-based regimens versus melphalan-prednisone for elderly multiple myeloma patients ineligible for high-dose therapy. *Blood*. 2006;107(4):1292-8.
30. Hansen OP, Clausen NA, Drivsholm A, Laursen B. Phase III study of intermittent 5-drug regimen (VBCMP) versus intermittent 3-drug regimen (VMP) versus intermittent melphalan and prednisone (MP) in myelomatosis. *Scand J Haematol*. 1985;35(5):518-24.
31. Hernández JM, García-Sanz R, Golvano E, Bladé J, Fernández-Calvo J, Trujillo J, et al. Randomized comparison of dexamethasone combined with melphalan versus melphalan with prednisone in the treatment of elderly patients with multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2004;127(2):159-64.
32. Hjorth M, Hellquist L, Holmberg E, Magnusson B, Rödger S, Westin J. Initial treatment in multiple myeloma: no advantage of multidrug chemotherapy over melphalan-prednisone. The Myeloma Group of Western Sweden. *Br J Haematol*. 1990;74(2):185-91.
33. Kildahl-Andersen O, Bjark P, Bondevik A, Bull O, Burgess G, Dehli O, et al. Multiple myeloma in central and northern Norway 1981-1982: a follow-up study of a randomized clinical trial of 5-drug combination therapy versus standard therapy. *Eur J Haematol*. 1988;41(1):47-51.
34. Ludwig H, Hajek R, Tóthová E, Drach J, Adam Z, Labar B, et al. Thalidomide-dexamethasone compared to melphalan-prednisolone in elderly patients with multiple myeloma. *Blood*. 2009;113(15):3435-42.
35. Osterborg A, Ahre A, Björkholm M, Björemán M, Brenning G, Gahrton G, et al. Oral versus intravenous melphalan and prednisone treatment in multiple myeloma stage II. A randomized study from the Myeloma Group of Central Sweden. *Acta Oncol*. 1990;29(6):727-31.
36. Pavlovsky S, Saslavsky J, Tezanos Pinto M, Palmer L, Curuchet M, et al. A randomized trial of melphalan and prednisone versus melphalan, prednisone, cyclophosphamide, MeCCNU, and vincristine in untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 1984;2(7):836-40.
37. Pönisch W, Mitrou PS, Merkle K, Herold M, Assmann M, Wilhelm G, et al; East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone--a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). *J Can Res Clin Oncol*. 2006;132(4):205-12.
38. Salmon SE, Haut A, Bonnet JD, Amare M, Weick JK, Durie BG, et al. Alternating combination chemotherapy and levamisole improves survival in multiple myeloma: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 1983;1(8):453-61.
39. Shustik C, Belch A, Robinson S, Rubin SH, Dolan SP, Kovacs MJ, et al. A randomised comparison of melphalan with prednisone or dexamethasone as induction therapy and dexamethasone or observation as maintenance therapy in multiple myeloma: NCIC CTG MY.7. *Br J Haematol*. 2007;136(2):203-11.
40. Tribalto M, Amadori S, Cantonetti M, Franchi A, Papa G, Pileri A, et al. Treatment of multiple myeloma: a randomized study of three different regimens. *Leuk Res*. 1985;9(8):1043-9.
41. Wijermans P, Schaafsma M, van Norden Y, Ammerlaan R, Wittebol S, Sinnige H, et al. Melphalan + prednisone versus melphalan + prednisone + thalidomide in induction therapy for multiple myeloma in elderly patients: final analysis of the Dutch Cooperative Group HOVON 49 study. Program and abstracts of the 50th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; December 6-9, 2008; San Francisco, California. Abstract 649.
42. Gulbrandsen N, Waage A, Gimsing P, et al. A randomised placebo controlled study with melphalan/prednisone vs melphalan/prednisone/thalidomide: quality of life and toxicity. 13th Congress of the European Hematology Association, June 12-15, 2008.
43. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Updated follow-up and results of subsequent therapy in the phase III VISTA trial: bortezomib plus melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in newly diagnosed multiple myeloma. Program and abstracts of the 50th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; December 6-9, 2008; San Francisco, California. Abstract 650.
44. Hulin C, Facon T, Rodon P, Pegourie B, Benboubker L, Doyen C, et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(22):3664-70.
45. Alexanian R, Haut A, Khan AU, Lane M, McKelvey EM, Migliore PJ, et al. Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA*. 1969;208(9):1680-5.
46. Ahre A, Björkholm M, Mellstedt H, Holm G, Brenning G, Engstedt L, et al. Intermittent high-dose melphalan/prednisone vs continuous low-dose melphalan treatment in multiple myeloma. *Eur J Can Clin Oncol*. 1983;19(4):499-506.
47. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, Doyen C, Hulin C, Benboubker L, et al; Inter-Groupe Francophone du Myélome (IFM). Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2006;108(10):3289-94.
48. Avilés A, Nambo MJ, Neri N, Castañeda C, Cleto S, Huerta-Guzmán J. Antitumor effect of zoledronic acid in previously untreated patients with multiple myeloma. *Med Oncol*. 2007;24(2):227-30.
49. Bladé J, Muñoz M, Fontanillas M, San Miguel J, Alcalá A, Maldonado J, et al. Treatment of multiple myeloma in elderly people: long-term results in 178 patients. *Age Ageing*. 1996;25(5):357-61.
50. Bladé J, Rosiñol L, Sureda A, Ribera JM, Díaz-Mediavilla J, García-Laraña J, et al; Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatía Maligna (PETHEMA). High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. *Blood*. 2005;106(12):3755-9.
51. Bladé J, San Miguel JF, Fontanillas M, Esteve J, Maldonado J, Alcalá A, et al. Increased conventional chemotherapy does not improve survival in multiple myeloma: long-term results of two PETHEMA trials including 914 patients. *Hematol J*. 2001;2(4):272-8.
52. Breitkreutz I, Raab MS, Vallet S, Hideshima T, Raje N, Mitsiades C, et al. Lenalidomide inhibits osteoclastogenesis, survival factors and bone-remodeling markers in multiple myeloma. *Leukemia*. 2008;22(10):1925-32.

53. Clavio M, Casciaro S, Gatti AM, Spriano M, Bonanni F, Poggi A, et al. Multiple myeloma in the elderly: clinical features and response to treatment in 113 patients. *Haematologica*. 1996;81(3):238-44.
54. Cohen HJ, Bartolucci A. Age and the treatment of multiple myeloma. Southeastern Cancer Study Group experience. *Am J Med*. 1985;79(3):316-24.
55. Cohen HJ, Silberman HR, Tornoyos K, Bartolucci AA. Comparison of two long-term chemotherapy regimens, with or without agents to modify skeletal repair, in multiple myeloma. *Blood*. 1984;63(3):639-48.
56. Cooper MR, McIntyre OR, Propert KJ, Kochwa S, Anderson K, Coleman M, et al. Single, sequential, and multiple alkylating agent therapy for multiple myeloma: a CALGB Study. *J Clin Oncol*. 1986;4(9):1331-9.
57. Cornwell GG 3rd, Pajak TF, Kochwa S, McIntyre OR, Glowienka LP, Brunner K, et al. Vincristine and prednisone prolong the survival of patients receiving intravenous or oral melphalan for multiple myeloma: Cancer and Leukemia Group B experience. *J Clin Oncol*. 1988;6(9):1481-90.
58. Cornwell GG, Pajak TF, Kochwa S, McIntyre OR, Glowienka LP, Brunner K, et al. Comparison of oral melphalan, CCNU, and BCNU with and without vincristine and prednisone in the treatment of multiple myeloma. Cancer and Leukemia Group B experience. *Cancer*. 1982;50(9):1669-75.
59. Dimopoulos MA, Kastiris E. Thalidomide plus dexamethasone as primary therapy for newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Nat Clin Pract Oncol*. 2008;5(12):690-1.
60. Dimopoulos MA, Pouli A, Zervas K, Grigoraki V, Symeonidis A, Repoussis P, et al; Greek Myeloma Study Group. Prospective randomized comparison of vincristine, doxorubicin and dexamethasone (VAD) administered as intravenous bolus injection and VAD with liposomal doxorubicin as first-line treatment in multiple myeloma. *Ann Oncol*. 2003;14(7):1039-44.
61. Dullea FL, Saboya R, Hungria VT, Bueno ND, Mello FG, Frota MT, et al. Liposomal daunorubicin and dexamethasone as a treatment for multiple myeloma: the DD Protocol. *São Paulo Med J*. 2005;123(6):266-70.
62. Durie BG. Chemotherapy of myeloma: Southwest Oncology Group studies. *Hematol Oncol*. 1988;6(2):141-4.
63. Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet*. 2007;370(9594):1209-18.
64. Facon T, Mary JY, Pégourie B, Attal M, Renaud M, Sadoun A, et al.; on behalf of the Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) group. Dexamethasone-based regimens versus melphalan-prednisone for elderly multiple myeloma patients ineligible for high-dose therapy. *Blood*. 2006;107(4):1292-8.
65. Facon T, Housseau MJ, et al.; on behalf of the Intergroupe Francophone du Myélome. Superiority of melphalan-prednisone (mp) + thalidomide (thal) over mp and autologous stem cell transplantation in the treatment of newly diagnosed elderly patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2006;24(pt 1 suppl 18S):1s.
66. Fonseca R, Rajkumar SV. Consolidation therapy with bortezomib/lenalidomide/ dexamethasone versus bortezomib/dexamethasone after a dexamethasone-based induction regimen in patients with multiple myeloma: a randomized phase III trial. *Clin Lymph Myel*. 2008;8(5):315-7.
67. Goldschmidt H, Sonneveld P, Cremer FW, van der Holt B, Westveer P, Breikreutz I, et al; HOVON; GMMG Joint HOVON-50/ GMMG-HD3 randomized trial on the effect of thalidomide as part of a high-dose therapy regimen and as maintenance treatment for newly diagnosed myeloma patients. *Ann Hematol*. 2003;82(10):654-9.
68. Greipp PR. Eastern Cooperative Oncology Group E1A00: phase III randomized study of dexamethasone with or without thalidomide in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2003;1(3):188-9.
69. Hansen OP, Clausen NA, Drivsholm A, Laursen B. Phase III study of intermittent 5-drug regimen (VBCMP) versus intermittent 3-drug regimen (VMP) versus intermittent melphalan and prednisone (MP) in myelomatosis. *Scand J Haematol*. 1985;35(5):518-24.
70. Hazarika M, Rock E, Williams G, Dagher R, Sridhara R, Booth B, et al. Lenalidomide in combination with dexamethasone for the treatment of multiple myeloma after one prior therapy. *Oncologist*. 2008;13(10):1120-7.
71. Hernández-Martín JM, Golvano E, García-Sanz R, Mateo G, Trujillo J, Fdez-Calvo FJ, et al. Melphalan/prednisone vs. melphalan/dexamethasone as first line treatment in elderly multiple myeloma patients [abstract]. *Hematology Journal* 2003; 4 (Suppl 1) S189. Multiple Myeloma, 9th International Workshop, Salamanca, Spain, May 23-27, 2003 [Abstract NO: 227].
72. Hjorth M, Hellquist L, Holmberg E, Magnusson B, Rödger S, Westin J. Initial versus deferred melphalan-prednisone therapy for asymptomatic multiple myeloma stage I—a randomized study. Myeloma Group of Western Sweden. *Eur J Haematol*. 1993;50(2):95-102.
73. Hulin C, Facon T, Rodon P. Melphalan-prednisone-thalidomide (MP-T) demonstrates a significant survival advantage in elderly patients 75 years with multiple myeloma compared with melphalan-prednisone (MP) in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, IFM 01/01. *Blood*. 2007;110:11a.
74. Hulin C, Virion J, Leleu X, Rodon P, Pegourie B, Benboubker L, et al; Intergroupe Francophone du Myélome. Comparison of melphalan-prednisone-thalidomide (MP-T) to melphalan-prednisone (MP) in patients 75 years of age or older with untreated multiple myeloma (MM). Preliminary results of the randomized, double-blind, placebo controlled IFM 01-01 trial. *J Clin Oncol*. 2007;25(18S):8001.
75. Jagannath S, Durie BGM, Wolf JL, Camacho ES, Irwin D, Lutzky J, et al. Long-term follow-up of patients treated with bortezomib alone and in combination with dexamethasone as frontline therapy for multiple myeloma. *Blood*. 2006; 108(11 Part 1):238-9.
76. Kildahl-Andersen O, Bjark P, Bondevik A, Bull O, Burgess G, Dehli O, et al. Multiple myeloma in central and northern Norway 1981-1982: a follow-up study of a randomized clinical trial of 5-drug combination therapy versus standard therapy. *Eur J Haematol*. 1988;41(1):47-51.
77. Kildahl-Andersen O, Bjark P, Bondevik A, Bull O, Dehli O, Kvambe V, et al. Multiple myeloma in central Norway 1981-1982: a randomized clinical trial of 5-drug combination therapy versus standard therapy. *Scand J Haematol*. 1986;37(3):243-8.
78. Kyle RA, Leong T, Li S, Oken MM, Kay NE, Van Ness B, et al. Complete response in multiple myeloma: clinical trial E9486,

- an Eastern Cooperative Oncology Group study not involving stem cell transplantation. *Cancer*. 2006;106(9):1958-66.
79. Lee ML, Chang M, Whitmore GA. A threshold regression mixture model for assessing treatment efficacy in a multiple myeloma clinical trial. *J Biopharm Stat*. 2008;18(6):1136-49.
  80. Lenalidomide and melphalan in treating patients with previously untreated multiple myeloma. *Clinicaltrials.gov* Identifier: NCT00305812. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/> accessed: June 2009.
  81. Lokhorst HM, Schmidt-Wolf I, Sonneveld P, van der Holt B, Martin H, Barge R, et al; Dutch-Belgian HOVON; German GMMG Thalidomide in induction treatment increases the very good partial response rate before and after high-dose therapy in previously untreated multiple myeloma. *Haematologica*. 2008;93(1):124-7.
  82. Ludwig H, Spicka I, Klener P, Greil R, Adam Z, Gisslinger H, et al. Continuous prednisolone versus conventional prednisolone with VMCP-interferon-alpha2b as first-line chemotherapy in elderly patients with multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2005;131(3):329-37.
  83. Ludwig H, Tothova E, Hajek R, Drach J, Adam Z, Labar B, et al. Thalidomide-dexamethasone vs. melphalan-prednisone as first line treatment and thalidomide-interferon vs. interferon maintenance therapy in elderly patients with multiple myeloma. *Blood*. 2007;110(11):163a.
  84. Ludwig H, Tothova E, Hajek R, Drach J, Labar B, Egyed M, et al. Thalidomide-dexamethasone versus melphalan-prednisolone as first line treatment in elderly patients with multiple myeloma: a second interim analysis. *Haematologica*. 2007;92(Suppl 1):166.
  85. Ludwig HL, Drach J, Tothova E, Gisslinger H, Linkesch W, Jaksic B, et al. Thalidomide-dexamethasone versus melphalan-prednisolone as first line treatment in elderly patients with multiple myeloma: an interim analysis. *Haematologica*. 2005;90(Suppl 2):158.
  86. Mateos MV, Hernández JM, Hernández MT, Gutiérrez NC, Palomera L, Fuertes M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: updated time-to-events results and prognostic factors for time to progression. *Haematologica*. 2008;93(4):560-5.
  87. Monconduit M, Menard JF, Michaux JL, Le Loet X, Bernard JF, Grosbois B, et al. VAD or VMBCP in severe multiple myeloma. The Groupe d'Etudes et de Recherche sur le Myélome (GERM). *Br J Haematol*. 1992;80(2):199-204.
  88. Musto P, Falcone A, Sanpaolo G, Bodenizza C, Cascavilla N, Melillo L, et al. Pamidronate reduces skeletal events but does not improve progression-free survival in early-stage untreated myeloma: results of a randomized trial. *Leuk Lymphoma*. 2003;44(9):1545-8.
  89. Musto P, Petrucci MT, Bringhen S, Guglielmelli T, Caravita T, Bongarzone V, et al; GIMEMA (Italian Group for Adult Hematologic Diseases)/Multiple Myeloma Working Party and the Italian Myeloma Network. A multicenter, randomized clinical trial comparing zoledronic acid versus observation in patients with asymptomatic myeloma. *Cancer*. 2008;113(7):1588-95.
  90. Myeloma Trialists' Collaborative Group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *J Clin Oncol*. 1998;16(12):3832-42.
  91. Nagura E, Ichikawa A, Kamiya O, Kato R, Utsumi M, Tanaka M, et al. A randomized study comparing VMCP and MMPP in the treatment of multiple myeloma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1997;39(4):279-85.
  92. Niesvizky R, Jayabalan DS, Christos PJ, Furst JR, Naib T, Ely S, et al. BiRD (Biaxin [clarithromycin]/Revlimid [lenalidomide]/dexamethasone) combination therapy results in high complete- and overall-response rates in treatment-naive symptomatic multiple myeloma. *Blood*. 2008;111(3):1101-9.
  93. Niesvizky R, Richardson PG, Rajkumar SV, Coleman M, Rosiñol L, Sonneveld P, et al. The relationship between quality of response and clinical benefit for patients treated on the bortezomib arm of the international, randomized, phase 3 APEX trial in relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2008;143(1):46-53.
  94. Oken MM, Harrington DP, Abramson N, Kyle RA, Knospe W, Glick JH. Comparison of melphalan and prednisone with vincristine, carmustine, melphalan, cyclophosphamide, and prednisone in the treatment of multiple myeloma: results of Eastern Cooperative Oncology Group Study E2479. *Cancer*. 1997;79(8):1561-7.
  95. Oken MM, Leong T, Lenhard RE Jr, Greipp PR, Kay NE, Van Ness B, et al. The addition of interferon or high dose cyclophosphamide to standard chemotherapy in the treatment of patients with multiple myeloma: phase III Eastern Cooperative Oncology Group Clinical Trial EST 9486. *Cancer*. 1999;86(6):957-68.
  96. Oken MM, Leong T, Lenhard RE, Greipp PR, Kay NE, Van Ness B, et al. The addition of interferon or high dose cyclophosphamide to standard chemotherapy in the treatment of patients with multiple myeloma: phase III Eastern Cooperative Oncology Group Clinical Trial EST 9486. *Cancer*. 1999;86(6):957-68.
  97. Osterborg A, Ahre A, Björkholm M, Björemann M, Brenning G, Gahrton G, et al. Oral versus intravenous melphalan and prednisone treatment in multiple myeloma stage II. A randomized study from the Myeloma Group of Central Sweden. *Acta Oncol*. 1990;29(6):727-31.
  98. Palumbo A, Boccadoro M. A new standard of care for elderly patients with myeloma. *Lancet*. 2007;370(9594):1191-2.
  99. Palumbo A, Bringhen S, Petrucci MT, Musto P, Rossini F, Nunzi M, et al. Intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50 to 70: results of a randomized controlled trial. *Blood*. 2004;104(10):3052-7.
  100. Palumbo A, Falco P, Corradini P, Falcone A, Di Raimondo F, Giuliani N, et al. Melphalan, prednisone, and lenalidomide Treatment for newly diagnosed myeloma: a report from the GIMEMA-Italian Multiple Myeloma Network. *J Clin Oncol* 2007;25(28):4459-65.
  101. Palva IP, Ahrenberg P, Ala-Harja K, Almqvist A, Apajalahti J, Hallman H, et al. Treatment of multiple myeloma with an intensive 5-drug combination or intermittent melphalan and prednisone; a randomised multicentre trial. *Finnish Leukaemia Group. Eur J Haematol*. 1987;38(1):50-4.
  102. Palva IP, Ahrenberg P, Ala-Harja K, Almqvist A, Hänninen A, Ilvonen M, et al. Treatment of multiple myeloma in old patients. *Finnish Leukaemia Group. Eur J Haematol*. 1989;43(4):328-31.
  103. Palva IP, Ala-Harja K, Almqvist A, Elonen E, Hallman H, Hänninen A, et al. Corticosteroid is not beneficial in multiple-drug combination chemotherapy for multiple myeloma. *Finnish Leukaemia Group. Eur J Haematol*. 1993;51(2):98-101.
  104. Pavlovsky S, Corrado C, Santarelli MT, Saslavsky J, Cavagnaro F, Palau M, et al. An update of two randomized trials in previ-

- ously untreated multiple myeloma comparing melphalan and prednisone versus three- and five-drug combinations: an Argentine Group for the Treatment of Acute Leukemia Study. *J Clin Oncol*. 1988;6(5):769-75.
105. Peest D, Deicher H, Coldewey R, Leo R, Bartl R, Bartels H, et al. Melphalan and prednisone (MP) versus vincristine, BCNU, adriamycin, melphalan and dexamethasone (VBAM Dex) induction chemotherapy and interferon maintenance treatment in multiple myeloma. Current results of a multicenter trial. The German Myeloma Treatment Group. *Onkologie*. 1990;13(6):458-60.
  106. Peest D, Deicher H, Coldewey R, von Broen IM, Cammerer U, Hein R, et al. Melphalan and prednisone (MP) versus vincristine, BCNU, adriamycin, melphalan and dexamethasone (VBAMDex) therapy for multiple myeloma. Early results of a multicenter trial. The German Myeloma Treatment Group. *Onkologie*. 1990;13(1):43-4.
  107. Peest D, Schmoll HJ, Schedel I, Deicher H, Boll J, Essers U, et al. Current results of a multicenter trial in multiple myeloma. *Onkologie*. 1986;9(3):168-9.
  108. Porter CA, Rifkin RM. Clinical benefits and economic analysis of pegylated liposomal doxorubicin/vincristine/dexamethasone versus doxorubicin/vincristine/dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2007;7(Suppl 4):S150-5.
  109. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR, Eastern Cooperative Oncology Group. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2006;24(3):431-6.
  110. Rajkumar SV, Hussein M, Catalano J, Jedrzejczak W, Sirkovich S, Olesnyckij M, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of thalidomide plus dexamethasone versus dexamethasone alone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2006;24(18S Pt 1):426.
  111. Rajkumar SV, Rosiñol L, Hussein M, Catalano J, Jedrzejczak W, Lucy L, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2008;26(13):2171-7.
  112. Report on the second myelomatosis trial after five years of follow-up. Medical Research Council's Working Party on Leukaemia in Adults. *Br J Cancer*. 1980;42(6):813-22.
  113. Riccardi A, Mora O, Brugnattelli S, Tinelli C, Spanedda R, De Paoli A, et al. Relevance of age on survival of 341 patients with multiple myeloma treated with conventional chemotherapy: updated results of the MM87 prospective randomized protocol. Cooperative Group of Study and Treatment of Multiple Myeloma. *Br J Cancer*. 1998;77(3):485-91.
  114. Riccardi A, Mora O, Tinelli C, Porta C, Danova M, Brugnattelli S, et al. Response to first-line chemotherapy and long-term survival in patients with multiple myeloma: results of the MM87 prospective randomized protocol. *Eur J Cancer*. 2003;39(1):31-7.
  115. Riccardi A, Mora O, Tinelli C, Valentini D, Brugnattelli S, Spanedda R, et al. Long-term survival of stage I multiple myeloma given chemotherapy just after diagnosis or at progression of the disease: a multicentre randomized study. Cooperative Group of Study and Treatment of Multiple Myeloma. *Br J Cancer*. 2000;82(7):1254-60.
  116. Richardson P, Sonneveld P, Schuster M, Irwin D, Stadtmauer E, Facon T, et al. Bortezomib demonstrates superior survival compared with high-dose dexamethasone and higher response rates after extended follow-up in the APEX trial in relapsed multiple myeloma. *Haematologica*. 2006; 91(Suppl 1):224.
  117. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M, Irwin D, Stadtmauer E, Facon T, et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood*. 2007;110(10):3557-60.
  118. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2005;352(24):2487-98.
  119. Rifkin RM, Gregory SA, Mohrbacher A, Hussein MA. Pegylated liposomal doxorubicin, vincristine, and dexamethasone provide significant reduction in toxicity compared with doxorubicin, vincristine, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a Phase III multicenter randomized trial. *Cancer*. 2006;106(4):848-58.
  120. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander N, Fonseca R, Vesole D, Williams M, et al. Phase III trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma (E4A03): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2007;25(18S):8025.
  121. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al; VISTA Trial Investigators. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008;359(9):906-17.
  122. Shimizu K, Kamiya O, Hamajima N, Mizuno H, Kobayashi M, Hirabayashi N, et al. Multi-drug combination therapy with vincristine-melphalan-cyclophosphamide-prednisolone was more effective than cyclophosphamide-prednisolone in stage III myeloma. The Nagoya Myeloma Cooperative Study Group. *Jpn J Cancer Res*. 1990;81(12):1320-7.
  123. Spencer A, Roberts A, Kennedy N, Ravera C, Cremers S, Bilic S, et al. Renal safety of zoledronic acid with thalidomide in patients with myeloma: a pharmacokinetic and safety sub-study. *BMC Clin Pharmacol*. 2008;8:2.
  124. Takenaka T, Itoh K, Suzuki T, Utsunomiya A, Matsuda S, Chou T, et al; Lymphoma Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Phase III study of ranimustine, cyclophosphamide, vincristine, melphalan, and prednisolone (MCNU-COP/MP) versus modified COP/MP in multiple myeloma: a Japan clinical oncology group study, JCOG 9301. *Int J Hematol*. 2004;79(2):165-73.
  125. Umeda M, Katoh M, Niitsu N, Takata M, Katoh M, Shikoshi K. [VCAP chemotherapy combined with interferon-alpha (HLBI) for elderly multiple myeloma]. *Nippon Ronen Igakkai zasshi. Jap J Geriatrics*. 1994;31(12):969-74.
  126. Waage A, Gimsing P, Juliusson G, Turesson I, Fayers P. Melphalan-prednisone-thalidomide to newly diagnosed patients with multiple myeloma: a placebo controlled randomised phase 3 trial. *Blood*. 2007;110(11):32a.
  127. Zervas K, Mihou D, Katodritou E, Pouli A, Mitsouli CH, Anagnostopoulos A, et al; Greek Myeloma Study Group. VAD-doxil versus VAD-doxil plus thalidomide as initial treatment for multiple myeloma: results of a multicenter randomized trial of the Greek Myeloma Study Group. *Ann Oncol*. 2007;18(8):1369-75.
  128. Zervas K, Pouli A, Gregoraki B, Anagnostopoulos N, Dimopoulos MA, Bourantas K, et al. Comparison of vincristine, carmus-

- tine, melphalan, cyclophosphamide, prednisone (VBMCP) and interferon-alpha with melphalan and prednisone (MP) and interferon-alpha (IFN-alpha) in patients with good-prognosis multiple myeloma: a prospective randomized study. Greek Myeloma Study Group. *Eur J Haematol*. 2001;66(1):18-23.
129. Zonder JA, Crowley J, Hussein MA, Bolejack V, Moore DF, Whittenberger BF, et al. Superiority of lenalidomide (Len) plus high-dose dexamethasone (HD) compared to HD alone as treatment of newly-diagnosed multiple myeloma (NDMM): results of the randomized, double-blinded, placebo-controlled SWOG trial S0232. *Blood*. 2007;110(11):32a.
  130. Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975;36(3):842-54.
  131. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3412-20.
  132. Kapoor P, Snozek CL, Colby C, Larson DR, Katzmann JA, Rajkumar SV, et al. Clinical impact of discordance in serum albumin measurements on myeloma international staging system. *J Clin Oncol*. 2008;26(24):4051-2.
  133. Nowakowski GS, Witzig TE, Dingli D, Tracz MJ, Gertz MA, Lacy MQ, et al. Circulating plasma cells detected by flow cytometry as a predictor of survival in 302 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2005;106(7):2276-9.
  134. Hicks LK, Haynes AE, Reece DE, Walker IR, Herst JA, Meyer RM, et al.; Hematology Disease Site Group of the Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care. A meta-analysis and systematic review of thalidomide for patients with previously untreated multiple myeloma. *Cancer Treat Rev*. 2008;34(5):442-52.
  135. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, Shaughnessy J, Rasmussen E, van Rhee F, et al. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. *N Eng J Med*. 2006;354(10):1021-30.
  136. Mateos M-V, Oriol A, Martínez J, et al. Bortezomib (Velcade)-melphalan-prednisone (VMP) versus Velcad-thalidomide-prednisone (VTP) in elderly untreated multiple myeloma patients: which is the best partner for Velcade: an ankylosing or an immunomodulator agent? Program and abstracts of the 50th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; December 6-9, 2008; San Francisco, California. Abstract 651.
  137. Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, Magarotto V, Raimondo F, Ria R, et al. A prospective, randomized, phase III study of bortezomib, melphalan, prednisone, and thalidomide (VMPT) versus bortezomib, melphalan and prednisone (VMP) in elderly newly diagnosed myeloma patients. Program and abstracts of the 50th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; December 6-9, 2008; San Francisco, California. Abstract 652.
  138. Lacy MQ, Gertz MA, Dispenzieri A, Hayman SR, Geyer S, Kabat B, et al. Long-term results of response to therapy, time to progression, and survival with lenalidomide plus dexamethasone in newly diagnosed myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(10):1179-84.
  139. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander N, Fonseca D, Vesole M, Williams R, et al. Randomized trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone in newly diagnosed myeloma (E4A03), a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group: analysis of response, survival, and outcome with primary therapy and with stem cell transplantation. Program and abstracts of the 44th American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; May 30 - June 3, 2008; Chicago, Illinois. Abstract 8504.
  140. Palumbo A, Sezer O, Kyle R, Miguel JS, Orlowski RZ, Moreau P, et al; on behalf of the IMGW. International Myeloma Working Group guidelines for the management of multiple myeloma patients ineligible for standard high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *Leukemia*. 2009;23(10):1716-30.



# Uso del catéter subcutáneo (CS) en el programa de cuidado paliativo domiciliario de la Fundación Santa Fe de Bogotá

Use of subcutaneous catheters (SC) in the domiciliary palliative healthcare programme at Fundación Santa Fe de Bogotá

► María Isabel Camacho<sup>1,5</sup>, Andrés Acevedo<sup>2,5</sup>, Juan Guillermo Santacruz<sup>3</sup>, Carlos Castro<sup>3,4</sup>, Henry Becerra<sup>3</sup>, Andrés Felipe Cardona<sup>3,4,5</sup>

<sup>1</sup> Grupo Enfermería Oncológica, Unidad de Cuidado Paliativo, Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

<sup>2</sup> Grupo Hematología y Trasplante de Médula Ósea, Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

<sup>3</sup> Grupo Oncología Clínica y Traslacional, Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

<sup>4</sup> Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer (FICMAC); investigador asociado ONCOLGroup.

<sup>5</sup> La contribución de estos autores en el desarrollo del estudio fue equitativa.

## Resumen

**Introducción:** Los catéteres subcutáneos (CS) constituyen una herramienta útil para facilitar el manejo domiciliario de los pacientes con enfermedad oncológica o crónica terminal.

**Materiales y métodos:** El presente estudio refleja los resultados de un registro ambidireccional que inició la recolección de información sobre el uso domiciliario de CS en una población de pacientes en cuidado paliativo (CP) a partir de julio del 2009 y hasta diciembre del 2010. Las variables incluidas hicieron referencia a las características demográficas de la población, los motivos y el perfil de uso de los CS y sus complicaciones. Cada evento (colocación de un CS) fue registrado de forma independiente (aunque correspondieran a un solo paciente).

**Resultados:** En total, se realizaron 140 intervenciones en 66 pacientes que tuvieron una edad promedio de 64 años (+/-16) y una distribución equitativa según el sexo. El 71% de los sujetos tenía un índice de Karnofsky < 50% y tan solo el 16% estaba en tratamiento oncológico activo, siendo más frecuente entre los hombres ( $p < 0.05$ ) y en aquellos con menor compromiso funcional ( $p < 0.05$ ). Los diagnósticos oncológicos más frecuentes fueron los tumores de origen gastrointestinal (28/42%), del tracto genitourinario (12/18%) y los primarios de cabeza y cuello (5/8%). La principal indicación para la colocación del CS fue la administración de analgésicos opioides y no opioides (87%), seguido por el manejo de náuseas y vómito (32%). El tiempo promedio de uso del CS fue de 15.8 días (+/-11), el sitio más utilizado fue la región infraclavicular (64%) y el motivo principal para su instauración fue la administración de medicamentos (95%). En general, el objetivo terapéutico se logró en el 92% de los casos; en la población restante, el fin no se alcanzó por ser el control de disnea tumoral (4/5 casos con cáncer de pulmón). La tasa de complicaciones fue del 35% en 128 casos evaluables. Los eventos adversos se asociaron con la administración concomitante de quimio y/o radioterapia ( $p = 0.03$ ), con la infusión continua de opioides potentes ( $p = 0.03$ ), cuando el motivo primario fue la analgesia ( $p = 0.006$ ) y cuando el CS duró menos de 15 días ( $p = 0.003$ ).

**Conclusión:** El CS es una estrategia de manejo integral para el paciente que se encuentra en CP domiciliario con una elevada razón entre el beneficio y el riesgo.

**Palabras clave:** catéter subcutáneo, cáncer, cuidado paliativo, analgesia, domicilio.

## Abstract

**Introduction:** Subcutaneous catheters (SC) represent a useful tool for facilitating the domiciliary management of patients suffering from oncological or chronic terminal disease.

**Materials and methods:** The present study reflects the results of an ambidirectional registry which began to collect information about the domiciliary use of SCs in a population of patients who were in a palliative care (PC) program from July 2009 to December 2010. Included variables evaluated the demographic characteristics of the population, the indications and usage profile of SC and their related complications. Each event (placement of a SC) was independently recorded (even if it occurred in the same patient).

**Results:** A total of 140 interventions were made in 66 patients having a mean age of 64 years (+/-16). They were equally distributed according to gender; 71% of the subjects had a <50% Karnofsky index and only 16% were receiving active oncological treatment, this being more frequent in men ( $p < 0.05$ ) and those having less functional compromise ( $p < 0.05$ ). The most frequent oncological diagnoses were gastrointestinal tumors (28%/42%), genitourinary tract tumors (12%/18%) and primary tumors of the head and neck (5%/8%). The main indication for placing a SC was the administration of opioid and non-opioid analgesics (87%), followed by the management of nausea and vomiting (32%). Mean time for using a SC was 15.8 days (+/-11), the most used site was the infraclavicular region (64%) and the main motive for installing them was to facilitate administering drugs (95%).

### DATOS DE CONTACTO

**Correspondencia:** Enf. María Isabel Camacho, Grupo Enfermería Oncológica, Unidad de Cuidado Paliativo, Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia). Teléfono: (+571) 603 0303, exts. 5227/5228; correo electrónico: maria.camacho@fsfb.org.co  
**Fecha de recepción:** 5 de enero del 2012. **Fecha de aprobación:** 28 de Febrero del 2012.

The therapeutic objective was achieved in 92% of the cases; the end was not achieved in the remaining population due to the procedure being used for controlling tumoral dyspnea (4/5 cases of lung cancer). The complication rate was 35% amongst 128 evaluable cases. Adverse events were associated with the concomitant administration of chemotherapy and/or radiotherapy ( $p = 0.03$ ), with the ongoing infusion of opioids ( $p = 0.03$ ), when the main motive was analgesia ( $p = 0.006$ ), and when SC lasted less than 15 days ( $p = 0.003$ ).

**Conclusion:** SC is an integral management strategy for patients who are receiving domiciliary PC, having a high benefit-to-risk ratio.

**Key words:** hypodermoclysis, subcutaneous catheter, cancer, palliative care.

## Introducción

La vía subcutánea (VS) representa una alternativa para el manejo domiciliario de múltiples condiciones observadas frecuentemente en los pacientes que padecen enfermedades avanzadas o incapacitantes, las cuales imponen una restricción para su traslado a las instituciones prestadoras de salud. Bajo este contexto, los catéteres subcutáneos (CS) usados en el domicilio son una herramienta eficiente y sencilla para la administración de medicamentos y de fluidos, intervención también conocida como hipodermoclysis<sup>1</sup>.

El uso de la VS se reportó incluso desde mediados del siglo XIX como modelo alternativo para la administración de opioides, por el médico británico Alexander Wood<sup>2</sup>. En secuencia, en 1913 se describió el uso de la hipodermoclysis en la población pediátrica, sin embargo, no fue hasta 1991 cuando Lipschitz y colaboradores determinaron que la absorción y biodisponibilidad de los cristaloides administrados por vía intravenosa y subcutánea fue similar. Dicho hallazgo se hizo a través de la titulación de un radioisótopo que mostró ausencia de radioactividad cutánea 75 minutos después del inicio de la infusión<sup>3</sup>. Estos descubrimientos, desarrollados en grupos de creciente experiencia (como los del Reino Unido), justificaron el uso de la VS para administrar diversos medicamentos<sup>4</sup>.

Un experimento clínico posterior que incluyó 36 adultos mayores de 85 años residentes en hospicios demostró la utilidad de la hipodermoclysis al documentar que el 71% de los sujetos mejoró el estado funcional una semana después de iniciar la infusión<sup>4</sup>. Resultados que fueron confirmados por un estudio clínico con asignación aleatoria que evaluó la variabilidad del perfil funcional renal en pacientes expuestos a la administración de líquidos por vía intravenosa o subcutánea<sup>5</sup>. A la fecha, la hipodermoclysis ha sido bien caracterizada a través de múltiples reportes en la literatura médica<sup>6-13</sup>. Recientemente, un estudio integrativo validó el uso de

13 medicamentos por VS, revelando que solo la morfina y los cristaloides presentan un buen nivel de evidencia<sup>14</sup>.

De acuerdo con lo anterior, se encuentran aprobados para el uso subcutáneo los opioides, atropina, ceftriaxona, amikacina, dexametasona, haloperidol, glicopirrolato, fentanilo, ketorolaco, ondansetrón, metoclopramida, clonazepam y midazolam (Anexo 1). En especial, los agentes opioides administrados por VS parecieran tener la mejor evidencia disponible hasta la fecha para el manejo analgésico en los pacientes con cáncer, incluso sobre las otras vías de administración, cuando la oral no es posible<sup>15</sup>.

Globalmente, la mayor experiencia en el uso de vías alternativas para la administración de medicamentos en pacientes en cuidado paliativo proviene del Reino Unido y España, lugares en donde se ha documentado con frecuencia la práctica de emplear derivados opioides (98% de los casos), haloperidol (90%), furosemida (69%), glicopirrolato (54%), levomepromazina (54%), dexametasona (51%), metoclopramida (44%), clonazepam (44%) y buprenorfina (42%)<sup>14</sup>. En términos generales, los dispositivos se utilizan para el control de síntomas en el enfermo terminal (83%), para la hidratación (54%), el manejo de alteraciones derivadas del sistema nervioso (25%) o cuando resulta imposible el uso de la vía oral (73%)<sup>14,16</sup>.

La incidencia de complicaciones suele ser baja, oscilando entre el 2% y 3%, siendo las causas más frecuentes el dolor (88%), la inflamación (75%), el edema (51%) y la infección (46%)<sup>14,16</sup>. En contraste, en nuestro país la utilización de la VS se encuentra restringida debido al acceso limitado a la información disponible, por la ausencia de formación y capacitación del personal médico y paramédico, y por la mínima implementación de programas para el manejo integral paliativo del paciente con enfermedades crónicas y en estado terminal.

Este trabajo pretende evaluar el uso del CS para la administración de líquidos y medicamentos como parte

del manejo de pacientes con patologías oncológicas y no tumorales, considerando su aplicación clínica y múltiples desenlaces a corto y mediano plazo. Para tal fin, se diseñó un estudio de seguimiento ambidireccional que incluyó los pacientes atendidos en el domicilio bajo el programa de cuidado paliativo de la Fundación Santa Fe de Bogotá.

## Materiales y métodos

Se diseñó un registro monográfico de seguimiento con carácter prospectivo a partir de los resultados de un estudio retrospectivo, cuyo objetivo primario fue determinar el tiempo de duración del CS y los factores asociados a esta variable en la población descrita entre el período 2009 a 2010. Como objetivos secundarios, se propuso describir los patrones de uso del CS, así como establecer la efectividad y seguridad de esta intervención en el manejo de los síntomas más frecuentes en un grupo de pacientes del programa institucional de cuidado paliativo (CP).

Se registraron los datos de 66 pacientes en quienes se colocaron uno o más dispositivos subcutáneos siguiendo un formato estandarizado (todos los catéteres fueron colocados por MIC). Previa colocación del CS, los pacientes firmaron un consentimiento informado uniforme y aprobado. En todos, se utilizó el catéter Autoguard™ (BD® Medical, Sandy, UT, USA) protegido con la tecnología BD Instaflash™, que reduce el daño sobre el tejido celular subcutáneo tunelizando el trayecto de forma similar al momento en que se utiliza para canalizar un vaso sanguíneo<sup>17</sup>. El dispositivo seleccionado contiene un biomaterial BD Vialone™ que facilita la inserción y aumenta el tiempo de uso debido a su flexibilidad, ya que posee un botón de presión que disminuye en un 95% los accidentes por punción a nivel institucional o domiciliario<sup>18-19</sup>.

Siempre se emplearon catéteres N° 24 (Ref. 381412) con un largo de 0.75 pulgadas (0.7 x 19 mm) que permite una tasa de infusión de 20 ml/min., o N° 22 (Ref. 381423) con un largo de 1 pulgada (0.9 x 25 mm) que permite una tasa de infusión de 25 ml/min. Posteriormente, se acopló un conector clave micro libre de aguja (MicroCLAVE® Connector PM30-2466, San Clemente, CA, USA) y se fijó con un apósito transparente Tegaderm® Film de 6 x 8 cm (3M® Healthcare, St Paul, MN, USA). La localización subcutánea se comprobó mediante la administración de 1 ml de agua destilada.

Los dispositivos fueron insertados en la región infraclavicular, deltoidea, y, en dos casos, en la cara externa del muslo (debido al requerimiento de morfina en infusión continua por 24 horas). La rotación de los sitios de punción se hizo al momento del fallo del catéter o cuando se terminó la indicación. Su colocación se hizo siguiendo una secuencia en la cual se utilizó la región infraclavicular, después la deltoidea y, en última instancia, el muslo. Los dispositivos se emplearon para administrar medicamentos (morfina, hidromorfona, fentanilo, midazolam, haloperidol, dexametasona, metoclopramida, ondansetrón, furosemida y butil-bromuro de hioscina) o hidratación (solución salina normal o dextrosa en solución salina).

La información se registró en una plataforma, siguiendo un formato ambidireccional (14 pacientes incluidos de forma retrospectiva y 42 de forma prospectiva) y se agrupó de acuerdo con las características demográficas de la población –edad, sexo, estado funcional cuantificado por el índice de Karnofsky (IK), tipo de tumor e intervención oncológica activa–, los motivos y el perfil de uso de los CS (sitio de colocación, indicación clínica de uso, tipo de agente infundido y número de dispositivos por paciente), sus complicaciones (retiro accidental, dolor en el sitio de aplicación, fuga, infección y obstrucción) y múltiples desenlaces (logro del objetivo terapéutico y tiempo de duración del catéter).

Para el análisis estadístico, se consideró cada evento como la colocación de un catéter de forma independiente, aunque correspondieran a un mismo paciente. Los resultados se obtuvieron por medio de la determinación de frecuencias absolutas, relativas, medidas de tendencia central y de dispersión; el cruce de variables categóricas se realizó con tablas de contingencia que fueron sometidas a pruebas de dependencia y asociación usando el estadístico Chi al cuadrado ( $X^2$ ) o el test exacto de Fisher cuando fue necesario. Para todos los casos, el nivel de significancia fue de  $p < 0.05$ .

Para llevar a cabo el análisis del logro terapéutico, se tuvieron en cuenta los resultados obtenidos en los pacientes valorados retrospectivamente (fase inicial del estudio)<sup>20</sup>. En este grupo, previo a la colocación del CS, se empleó la escala visual análoga (EVA) con el fin de ponderar la intensidad del síntoma por el cual se decidió utilizar la VS. Posteriormente, se cuantificó el control del síntoma usando la misma escala (esperando

al menos 30 minutos) con la intención de determinar la reducción de su intensidad, considerando el logro terapéutico cuando se alcanzó al menos el 50% del promedio documentado en la fase inicial del estudio (reportado por el paciente o su cuidador). Para el caso del delirium, se prefirió el uso de la información suministrada por la familia o el cuidador. Para determinar la mediana de duración del CS en la población en estudio, se utilizó el modelo no paramétrico del límite del producto (método de Kaplan-Meier) estimando su intervalo con un 95% de confianza.

## Resultados

### Población en estudio

Durante el período comprendido entre el 2009 y 2010, se insertaron 140 CS en 66 pacientes (edad promedio de 64 años  $\pm$ 16) que presentaron una distribución equitativa según el sexo. La mayoría (71%) se encontraba moderada o severamente comprometida funcionalmente (IK < 50%), motivo por el que requerían asistencia y cuidado frecuente al momento de la colocación del dispositivo.

Al mismo tiempo, el 16% se encontraba recibiendo tratamiento oncológico activo, hallazgo que fue más frecuente entre aquellos pacientes de sexo masculino

**Tabla 1.** Características demográficas de la población en la que se colocó CS por el servicio de enfermería de CP de la Fundación Santa Fe de Bogotá

Parámetro	Valor (%)
Edad promedio al momento de la colocación (DE)	64.4 (16.2)
Rango de la edad	21-90
<b>Género</b>	
Femenino	30 (45.5)
Masculino	33 (50)
IK % promedio (DE)	45 (16)
<b>Rango del IK</b>	
IK $\leq$ 30%	20 (30.3)
IK 31-50%	27 (40.9)
IK 51-70%	14 (21.2)
IK > 70%	5 (7.6)
<b>Tipo de diagnóstico subyacente</b>	
Tumores del TGI, excepto colorrectal	22 (33.3)
Tumores del T/U y de próstata	12 (18.2)
Carcinoma colorrectal	6 (9.1)
Carcinoma de cabeza y cuello	5 (7.6)
Carcinoma de pulmón	5 (7.6)
Otros diagnósticos oncológicos	4 (6.1)
Mieloma múltiple	3 (4.5)
Neoplasias del tórax, excepto de pulmón y mama	2 (3)
Diagnósticos no oncológicos (demencias)	2 (3)
Neoplasias de la piel y tejidos blandos	1 (1.5)
Neoplasias de mama	1 (1.5)
Pacientes en tratamiento antineoplásico activo	10 (16)
<b>Total de pacientes</b>	<b>66</b>

( $p < 0.05$ ) y en quienes tuvieron un mejor estado funcional ( $p < 0.05$ ). Las patologías oncológicas subyacentes más importantes fueron: los tumores del tracto gastrointestinal (42%), las neoplasias genitourinarias (18%), y las originadas en la cabeza, el cuello y el pulmón (con un 7.6% cada una); solo el 3% de los pacientes tenían enfermedades neurológicas degenerativas (demencias). El resto de las características demográficas se discriminan en la tabla 1.

### Características de los CS

La información respecto a los CS se especifica en la tabla 2. La frecuencia de datos faltantes se estimó en un 8,6%. La principal indicación para la colocación del CS fue la administración de analgésicos (87%), seguida del manejo de náuseas y emesis (32%); el CS únicamente se utilizó para hidratación en el 8.6%. En general, el sitio de inserción más empleado fue la región infraclavicular (64%), sin encontrar ninguna tendencia positiva respecto de las características demográficas de la población. De modo similar, durante la permanencia del CS, su uso dominante fue para la administración de medicamentos (95%).

## Desenlaces

### Tiempo de uso del CS

Prospectivamente, no se contó con la información del 16% ( $n = 23$ ) de los CS debido a la muerte o por el

**Tabla 2.** Características basales relacionadas con los CS colocados en la población en estudio ( $n = 138$ )

Parámetro	Total catéteres, % ( $n = 138$ )
<b>Tipo de indicación</b>	
Manejo analgésico	111 (86.7)
Náuseas/vómito que inhabilita la vía oral	41 (32)
Manejo de delirium	7 (5.5)
Manejo de disnea	9 (7)
Manejo sedativo	6 (4.7)
Manejo de la deshidratación	11 (8.6)
Indicaciones mixtas/otras	10 (7.2)
<b>Uso primario del catéter</b>	
Infusión/administración de medicamentos	121 (94.5)
Hipodermoclisis/hidratación	11 (8.6)
<b>Sitio de colocación del catéter</b>	
ICD	49 (35.5)
ICI	39 (28.3)
DMS izq.	30 (21.7)
DMS der.	18 (13)
Otros	2 (1.4)
Promedio de catéteres por paciente	2.0
Tiempo mediano de uso del catéter en días (DE)	15.8 (11)
<b>Total</b>	<b>128</b>

cambio de domicilio. En los 117 dispositivos restantes, la mediana de tiempo de uso del CS fue de 15.8 +/- 11 días (IC 95% 11.8-16.2 días). La figura 1 ilustra la probabilidad de la duración del catéter en cualquier punto del seguimiento. El tiempo mínimo y máximo de la duración del CS fue de menos de un día hasta 42 días, respectivamente. Teniendo en cuenta que el CS fue retirado en todos los casos en los cuales se presentó cualquier complicación, se clasificó la duración del CS como  $\leq 15$  días o  $> 15$  días. Mediante el análisis univariado, la única condición asociada a una duración reducida del CS fue la ocurrencia de complicaciones (tabla 3). El 75% de los CS que duraron menos de 15 días presentaron alguna complicación, frente a su contraparte ( $p = 0.003$ ).

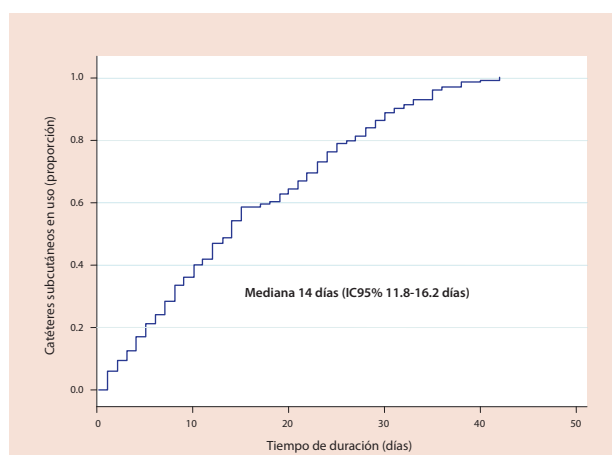


Figura 1. Mediana de duración de los CS (1 - supervivencia).

### Complicaciones derivadas del CS

No se contó con la información sobre las complicaciones para el 10% ( $n = 16$ ) de los CS colocados; en los 124 CS restantes, la tasa global de complicaciones fue del 35%, siendo las más relevantes el retiro accidental del dispositivo (23.4%) y, en menor proporción, el dolor (8.1%). Los eventos adversos se asociaron de forma significativa a la administración concomitante de quimio y/o radioterapia ( $p = 0.03$ ), cuando el CS se utilizaba para la colocación de medicamentos ( $p = 0.03$ ), cuando el motivo primario para la colocación del CS fue la analgesia ( $p = 0.006$ ) y si este duró menos de 15 días ( $p = 0.003$ ). La tabla 4 incluye información adicional respecto a las complicaciones. En cuanto a los pacientes con tratamiento oncológico activo, 12 de 22 (54.5%) tuvieron al menos una salida accidental del dispositivo ( $p = 0.048$ ).

Tabla 3. Factores de riesgo asociados a la duración del CS durante el seguimiento ( $n = 117$ )

Parámetro	Duración 1 a 15 días (%)	Duración > 15 días (%)	Total de catéteres (n)	Valor-P
<b>IK</b>				
0-50%	50 (62.5)	30 (37.5)	80	> 0.05
> 50%	18 (48.6)	19 (51.4)	37	
<b>Edad</b>				
$\leq 60$ años	21 (61.8)	13 (38.2)	34	> 0.05
> 60 años	47 (56.6)	36 (43.4)	83	
<b>Género</b>				
Masculino	36 (62.1)	22 (37.9)	58	> 0.05
Femenino	29 (56.9)	22 (43.1)	51	
<b>Tipo de diagnóstico</b>				
Tumores del TGI, excepto colorrectal	20 (60.6)	13 (39.4)	33	> 0.05
Tumores del T/U y de próstata	10 (43.4)	13 (56.5)	23	
Carcinoma colorrectal	4 (50.0)	4 (50.0)	8	
Carcinoma de cabeza y cuello	8 (88.9)	1 (11.1)	9	
Carcinoma de pulmón	9 (64.3)	5 (35.7)	14	
<b>Tipo de manipulador primario del catéter</b>				
Familiar acudiente	38 (56.7)	29 (43.4)	67	> 0.05
Personal de enfermería	27 (64.3)	15 (35.7)	42	
<b>Administración concomitante de terapia antineoplásica</b>				
Presente	11 (52.4)	10 (47.6)	21	> 0.05
Ausente	54 (61.4)	34 (38.6)	88	
<b>Sitio de colocación del catéter</b>				
Infraclavicular	42 (57.5)	31 (42.5)	73	> 0.05
Otras regiones	26 (59.1)	18 (40.9)	44	
<b>Uso primario del catéter</b>				
Infusión/administración de medicamentos	59 (58.4)	42 (41.6)	101	> 0.05
Hipodermoclisis	7 (70.0)	3 (30.0)	10	
<b>Tipo de indicación</b>				
Manejo analgésico	56 (58.9)	39 (41.1)	95	> 0.05
Náuseas/vómito que inhabilita la vía oral	23 (67.6)	11 (32.4)	34	
<b>Presentación de complicaciones</b>				
Si	33 (75.0)	11 (25.0)	44	0.003
No	35 (47.9)	38 (52.1)	73	
Desconocido			23	NA
<b>Total</b>	<b>68 (58.1)</b>	<b>(41.9)</b>	<b>117</b>	<b>NA</b>

### Logro del objetivo terapéutico

Debido a las circunstancias clínicas de algunos pacientes al momento de colocación de los CS, no fue posible obtener la información sobre la respuesta terapéutica ni por parte del paciente ni de sus familiares para el 8% de los eventos ( $n = 12$ ). En los 128 casos restantes, el objetivo del tratamiento se alcanzó en el 92%, y en el resto no se tuvo éxito debido a la dificultad para controlar el dolor, las náuseas y la emesis. En general, el CS fue efectivo (más del 90% del control de síntomas) para todas las patologías, excepto en los pacientes con carcinoma de pulmón y en algunos carcinomas colorrectales. Hubo una tendencia hacia la menor efectividad del CS cuando se colocó en las regiones infraclaviculares frente a los otros sitios corporales ( $p = 0.092$ ). El logro terapéutico según las características evaluadas se discrimina en la tabla 5.

**Tabla 4.** Factores de riesgo asociados a una mayor probabilidad de complicaciones de cualquier índole en la población en estudio (n = 124)

Parámetro	Cualquier complicación n (%)	Retiro accidental n (%)	Dolor n (%)	Fuga n (%)	Infección n (%)	Total de catéteres n	Valor-P
<i>IK</i>							
0-50%	29 (33.7)	20 (23.5)	6 (7.1)	1 (1.2)	1 (1.2)	85	> 0.05
> 50%	15 (38.5)	9 (23.1)	4 (10.3)	2 (5.1)	0 (0)	39	
<i>Edad</i>							
≤ 60 años	13 (38.2)	9 (26.5)	2 (5.9)	1 (2.9)	(2.9)	34	> 0.05
> 60 años	31 (34.1)	20 (22.6)	8 (8.9)	2 (2.2)	0 (0)	90	
<i>Género</i>							
Masculino	24 (37.5)	13 (2.3)	8 (12.5)	2 (3.1)	1 (1.6)	52	> 0.05
Femenino	19 (35.8)	15 (28.8)	2 (3.8)	1 (1.9)	0 (0)	64	
<i>Tipo de manipulador primario del catéter</i>							
Familiar acudiente	22 (31)	16 (22.9)	3 (4.3)	2 (2.9)	1 (1.4)	70	> 0.05
Personal de enfermería	21 (45.7)	12 (26.1)	7 (15.2)	1 (2.2)	0 (0)	46	
<i>Administración tratamiento oncológico concomitante</i>							
Presente	12 (54.5)	10 (45.5)	3 (13.6)	0 (0)	0 (0)	22	0.048
Ausente	31 (32.6)	18 (19.1)	7 (7.4)	3 (3.2)	1 (1.1)	95	
<i>Sitio de colocación del catéter</i>							
Infraclavicular	30 (38.4)	23 (29.5)	5 (6.4)	2 (2.6)	0 (0)	78	> 0.05
Otras regiones	14 (29.8)	6 (13)	5 (10.9)	1 (2.2)	1 (2.2)	47	
<i>Uso primario del catéter</i>							
Infusión/administración de medicamentos	43 (39.8)	28 (26.2)	10 (9.3)	3 (2.8)	1 (0.9)	108	0.034
Hipodermocclisis/hidratación con LEV	3 (27.3)	3 (27.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	11	> 0.05
<i>Tipo de indicación</i>							
Manejo analgésico	42 (42)	27 (27)	10 (10)	3 (3)	1 (1)	100	0.006
Náuseas/vómito que inhabilita la vía oral	14 (37.8)	7 (19.4)	4 (11.1)	1 (2.8)	1 (2.8)	36	> 0.05
Manejo de delirium	3 (42.9)	3 (42.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7	
Manejo de disnea	3 (37.5)	3 (37.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8	
Manejo sedativo	2 (40.0)	2 (40.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5	
Manejo de la deshidratación	3 (27.3)	3 (27.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	11	
<i>Tiempo promedio de uso del catéter</i>							
1-15 días	33 (48.5)	20 (29.4)	8 (11.8)	3 (4.4)	1 (1.5)	68	0.003
> 15 días	11 (22.4)	9 (18.4)	2 (4.1)	0 (0)	0 (0)	49	
Desconocido						16	NA
<b>Total</b>	<b>44 (35.5)</b>	<b>29 (23.4)</b>	<b>10 (8.1)</b>	<b>3 (2.4)</b>	<b>1 (0.8)</b>	<b>138</b>	<b>NA</b>

## Discusión

El 50% de los pacientes con cáncer necesitan métodos alternos para la administración de medicamentos durante la evolución de su enfermedad, frecuencia que se incrementa hasta el 74% en pacientes durante el estado terminal<sup>21</sup>, métodos que en su gran mayoría

son indicados por los grupos de CP. En este sentido, los CS son de primera elección. En el 2002, Centeno y colaboradores reportaron que 19.530 pacientes con cáncer requirieron asistencia domiciliar por CP en España, de los cuales 11.719 (60%) murieron en casa.

En cuanto a la frecuencia de uso del CS, el establecimiento de los equipos multidisciplinares para

**Tabla 5.** Probabilidad de lograr el objetivo terapéutico después de la colocación del CS (n = 128)

Parámetro	Logro del objetivo (%)	Total de catéteres (n = 128)	Valor-P
<i>Tipo de diagnóstico subyacente</i>			
Tumores del TGI, excepto colorrectal	43 (95.6)	45	> 0.05
Carcinoma colorrectal	6 (66.7)	9	
Tumores del T/U y de próstata	25 (100)	25	
Carcinoma de cabeza y cuello	10 (100)	10	
Carcinoma de pulmón	11 (73.3)	15	
Otros diagnósticos oncológicos	4 (80)	5	
Mieloma múltiple	11 (100)	11	
Neoplasias del tórax, excepto de pulmón y mama	4 (100)	4	
Diagnósticos no oncológicos (demencias)	2 (100)	2	
Neoplasias de piel y tejidos blandos	1 (100)	1	
Neoplasias de mama	1 (100)	1	
<i>Indicación terapéutica de colocación del catéter</i>			
Manejo analgésico	101 (91)	111	> 0.05
Náuseas/vómito que inhabilita la vía oral	39 (95.1)	41	
Manejo de delirium	7 (100)	7	
Manejo de disnea	9 (100)	9	
Manejo sedativo	6 (100)	6	
Manejo de la deshidratación	11 (100)	11	
<i>Sitio de colocación del catéter</i>			
Infraclavicular	76 (89.4)	85	0.092
Otras regiones	42 (97.7)	43	
Desconocido		12	
<b>Total</b>	<b>118 (92.2)</b>	<b>128</b>	

atención integral (Pades) que incluyen un médico, varias enfermeras y una trabajadora social, han reportado la colocación de más de 12.000 CS, documentando una eficacia global para el manejo de síntomas que supera el 75% con una incidencia de complicaciones inferiores al 3%<sup>22-23</sup>. En otros países europeos, como Inglaterra, el uso regular de la VS ha sido registrado hasta en un 95% de los servicios que manejan pacientes en hospicios o en cuidados domiciliarios<sup>24</sup>.

En este contexto, la VS es común en la administración de analgésicos, antieméticos, anticonvulsivantes, corticoides, antipsicóticos, benzodiacepinas e, incluso, antibióticos<sup>25-26</sup>, siendo la administración de medicamentos e hidratación factible tanto de manera continua como intermitente<sup>27</sup>. Nuestro estudio, demuestra una tasa de efectividad para los CS competitiva contra hallazgos reportados en otras latitudes<sup>22</sup>.

Para el manejo de los pacientes en CP, el desarrollo de las vías alternas es fundamental. El *Informe bibliográfico para el desarrollo del cuidado paliativo en Europa* documentó un incremento sustancial del consumo de opioides en Inglaterra y España, cercano al 70% para la última década; de esta proporción, al menos la mitad recibió derivados de la morfina por una vía diferente a la oral o endovenosa a lo largo de su

evolución<sup>28</sup>. Respecto de la hipodermocclisis, la Asociación de Medicina del Reino Unido y el Consejo Nacional de Hospicios y Cuidados Paliativos, dos instituciones de los países con mayor experiencia en medicina paliativa, han manifestado una postura oficial en relación con la hidratación en pacientes terminales<sup>29</sup>.

Dicho documento señaló varios puntos relevantes considerando que la hidratación de pacientes en los que se prevé un fallecimiento inmediato no influye en la supervivencia ni altera el control de síntomas, motivo por el cual solo se recomienda su uso cuando la deshidratación se debe a una causa potencialmente reversible. Los casos registrados en el servicio de CP en la Fundación Santa Fe de Bogotá siguieron estos criterios, favoreciendo la correcta instauración de la intervención en la población susceptible de algún beneficio.

Algunos grupos de CP en Inglaterra han realizado un esfuerzo significativo para documentar y validar una técnica estándar para la colocación de los CS. El National Health Service South Gloucestershire consensuó y publicó en el 2010 el documento *Clinical Guidelines for Hypodermocclisis Subcutaneous Infusion*<sup>30</sup>. En esta guía se resumieron las indicaciones y usos principales de la VS, constituyendo la principal alternativa para el manejo de los pacientes con deterioro cognitivo, disfagia, náusea y vómito persistentes, y otras contraindicaciones usuales para la vía oral, que limitan la hidratación en el estado terminal.

En el servicio de CP de la Fundación Santa Fe de Bogotá, se ha protocolizado el uso de la VS, sistematizando el procedimiento mediante el uso de kits, siguiendo una técnica empleada por personal entrenado. Previo a su inserción, se revisa el sitio de colocación, evaluando las características de la piel, las limitaciones y los riesgos individuales inherentes al estado de cada paciente, a la manera como ha sido recomendada por los grupos de mayor experiencia<sup>31-32</sup>. De forma similar a la vía endovenosa, el procedimiento se considera invasivo, con riesgos inherentes potenciales.

En nuestros pacientes, la tasa global de complicaciones fue del 35%, sin que hubieren eventos serios y siendo el suceso más significativo el retiro accidental. Conforme con los reportes de los grupos de mayor experiencia en VS, la tasa global de complicaciones se encuentra alrededor del 30%<sup>33</sup>. No obstante, algunos reportes mencionan tasas que alcanzan incluso más

del 80%, lo cual se encuentra limitado por tratarse de estudios retrospectivos que se fundamentan en encuestas subjetivas, susceptibles de ser afectadas por el sesgo del recuerdo<sup>14</sup>.

En estos registros, las complicaciones que ocurren con mayor frecuencia al usar la VS para la administración de medicamentos son el dolor, la inflamación, el edema local y las complicaciones infecciosas en menor grado<sup>14</sup>. Para el caso de la hipodermocclisis, las complicaciones reportadas con mayor frecuencia son la acumulación de fluidos o edema, la fuga y las molestias e inflamaciones locales<sup>14,34</sup>. En nuestro estudio, llama la atención que las alteraciones relacionadas con el dispositivo se asociaron de manera significativa con el tratamiento oncológico activo, por el uso de medicamentos y el requerimiento de analgesia.

La primera de estas condiciones es explicable por el desplazamiento entre el domicilio y el hospital, y podría ser modificada mediante una intervención preventiva que incluya la educación de los cuidadores y el mantenimiento de los CS durante los traslados. La tasa de infecciones en el sitio de inserción resultó baja (0.80%) y no se reportó ninguna infección mayor derivada del catéter, esta cifra refleja el uso de procedimientos reglados tal como lo describen otros autores<sup>31</sup>.

En contraste, la frecuencia de infecciones del torrente sanguíneo derivadas del uso de catéteres intravenosos ha sido determinada por estudios integrativos, siendo estimada en un 0.1%, 0.4% y 4.4% infecciones por cada 100 catéteres intravenosos no medicados colocados en las venas periféricas, de calibre mediano y en las centrales, respectivamente<sup>35</sup>. La incidencia de infecciones locales es reconocida como una potencial complicación, aunque de relativa menor relevancia<sup>36</sup>, donde ha sido reportada con un riesgo superior al 2%<sup>37</sup>. A partir de lo anterior, la VS representaría una alternativa terapéutica con un riesgo menor de complicaciones infecciosas locales y sistémicas.

En general, el éxito obtenido en el control de los síntomas fue mayor al 90%. Esta información resulta superior a la reportada por otros grupos de CP, que en general se ubica por encima del 75%<sup>22</sup> y justifica la continuidad de la VS como alternativa de manejo. Específicamente para el caso del uso de opioides, estudios integrativos han concluido sobre la eficacia analgésica similar entre la vía subcutánea y la vía intravenosa<sup>15</sup>.

Globalmente, los pacientes con neoplasias colorrectales y de pulmón alcanzaron con menor frecuencia el logro del objetivo terapéutico (manejo del dolor y control de las náuseas) respecto del resto de la población, hallazgo que se consideró ligado a la fase avanzada de la enfermedad en estos subgrupos. No hay referencias que sustenten estos datos, sin embargo, parecen congruentes con la comorbilidad de los pacientes que presentan estos diagnósticos.

La duración del CS fue inferior a 15 días en la mayor parte de los casos, período justificado por la perspectiva de que el CS presenta una alternativa inmediata para el control de síntomas en quienes tienen una contraindicación o dificultad para emplear la vía oral. No obstante, vale la pena resaltar que algunos pacientes usaron el dispositivo por más de seis semanas. Si bien el tiempo de duración de los CS generalmente ha sido escasamente reportado en la literatura médica<sup>34</sup>, la mediana evidenciada en el presente estudio constituye una intervención muy útil.

En pocos estudios que evaluaron el pronóstico de pacientes bajo los programas de CP, la mediana del tiempo de vida osciló entre 1.3 y 6 meses<sup>38-40</sup>. Teniendo en cuenta este tiempo y la frecuencia de complicaciones anteriormente mencionada, el uso de la VS es una estrategia óptima para los pacientes en los cuales se deben limitar los grandes esfuerzos terapéuticos. Por otra parte, resulta coherente que el tiempo de duración se encontrara restringido por la presentación de complicaciones, puesto que la gran mayoría de estas indican el retiro prematuro del CS.

Dada la alta tasa de control de síntomas después de la instauración del CS, se considera que su uso regular por dos semanas podría constituir una intervención costo-benéfica, en especial si se considera la posibilidad de excluir la necesidad de hospitalización. En nuestra experiencia, el acceso a una vía alterna para la administración de medicamentos e hipodermocclisis resulta de mucha utilidad, en particular si se valora el grado de limitación funcional de nuestra población y el número limitado de profesionales en esta área.

El uso de la VS se prefiere sobre otras, por múltiples factores, entre los que destacan su fácil utilización, el espacio para el depósito del agente terapéutico, la prevención de punciones repetitivas en sujetos con accesos venosos difíciles y la simplicidad del manejo de los síntomas en el domicilio con la plena conservación



de la autonomía y movilidad del paciente que no está limitado por una bomba de infusión continua. Al igual que en otras series, la técnica y dispositivos empleados generan menos dolor en el sitio de colocación (< 10%), en comparación con un acceso venoso periférico o central<sup>41,42</sup>. Por el contrario, la VS presenta algunas complicaciones, como el retiro accidental del CS, el dolor que se relaciona en especial con medicamentos que tienen vehículos oleosos, el edema y, en menor frecuencia, las infecciones, los abscesos y la equimosis<sup>14</sup>.

Adicionalmente, hay un desconocimiento generalizado por parte de pacientes, cuidadores y profesionales de la salud sobre la naturaleza, eficacia y seguridad de la VS, por lo que no es infrecuente que se le califique como menos efectiva y preferible que la vía intravenosa<sup>43</sup>. Este constituye un punto crítico, en el cual resulta indispensable la intervención mediante la educación sobre la VS por parte del personal de salud. Por último, se debe tener en cuenta que existen algunas circunstancias en las que no se considera elegible la VS, tales como el choque, la falla circulatoria, la diabetes descompensada, la deshidratación severa y la presencia de alguna coagulopatía<sup>30,31,44</sup>.

Vale la pena destacar varias fortalezas de nuestro estudio, entre las que sobresalen su naturaleza ambidireccional, el uso de un protocolo estándar evaluado y practicado en una población basal, y la selección clara de objetivos específicos que permitieron incluso evaluar el control terapéutico de los síntomas. En concordancia, el número de CS fue representativo con una pérdida estimada de datos inferior al 10%. Como limitantes consideramos el bajo porcentaje de CS utilizados para indicaciones diferentes a la analgesia, la dificultad para evaluar la manipulación del dispositivo en el domicilio por parte del cuidador o familiar, los posibles sesgos de evaluación y que el evaluador de la respuesta y el investigador fueron la misma persona.

## Conclusión

El CS es una estrategia de manejo integral para el paciente en CP domiciliario con una elevada razón entre el beneficio y el riesgo de complicaciones. El CS provee una vía de acceso para el suministro de medicamentos y/o hidratación con una mediana de duración de aproximadamente dos semanas.

**Conflictos de interés:** ninguno.

**Agradecimientos:** los autores agradecen la colaboración del Grupo de Oncología de la Fundación Santa Fe de Bogotá, a Milton Lombana y a Juan Diego Santamaría por el apoyo y contribución editorial.

### Anexo 1. Medicamentos utilizados por vía subcutánea y nivel de evidencia

Grupo terapéutico	Medicamento	Nivel de evidencia existente*	Número de referencias	Disponibilidad en Colombia
Analgésicos	Buprenorfina	N4 y R3	3	
	Butiloscopolamina	N2 y N4	2	
	Diclofenaco			
	Fentanil	N2 y N4	5	X
	Hidromorfona	N1 y N4	3	X
	Ketorolaco	N4	1	X
	Metadona	N4	1	
	Morfina	N1, N2, N4 y R3	25	X
	Tramadol	N2 y R3		X
Antimuscarínicos y antieméticos	Meperidina		2	X
	Atropina	R3	2	X
	Metoclopramida	R3	1	X
Corticoides	Ondansetrón	R3	1	X
	Dexametasona	R3	1	X
Metilprednisolona				
Antibióticos	Amikacina	N4	1	
	Cefepime	N2 y N4		
	Ceftriaxona	N4	2	
	Gentamicina		4	
	Teicoplanina			
Antipsicóticos	Clorpromazina	N2 y R3	2	
	Clonazepam			
	Haloperidol	R3	2	X
	Levomepromazina	R3	1	
Benzodiazepinas	Diazepam	R3	2	
	Lorazepam			
Ansiolíticos	Midazolam	N4 y R3	3	X
	Clorazepato			
Otros	Clodronato	N4	1	
	Pamidronato			
	Furosemida			
	Glicopirrolato			
	Papaverina			
	Zoledronato			
	Buscapina			X
	Lidocaína			X

**Fuente:** adaptado de Fonzo-Christe C, Vukasovic C, Wasilewski-Rasca AF, Bonnabry P. Subcutaneous administration of drugs in the elderly: survey of practice and systematic literature review. *Palliat Med* 2005;19(3):208-19. Para una discriminación detallada sobre la literatura que soporta el nivel de evidencia, se recomienda al lector interesado acudir a esta referencia.

\* Guía para el análisis de la literatura y la graduación de las recomendaciones de la Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (Anaes)<sup>45</sup>.

**N (estudios clínicos):**

N1 = estudios clínicos aleatorizados, controlados, de alto poder estadístico. N2 = estudios clínicos aleatorizados, controlados, de bajo poder estadístico; estudios controlados no aleatorizados, con adecuada metodología; estudios de cohortes. N3 = estudios de casos y controles. N4 = estudios controlados con sesgos metodológicos, estudios retrospectivos y series de casos.

**R (artículos de revisión):**

R1 = metaanálisis de estudios clínicos aleatorizados y controlados. R2 = revisión sistemática de la literatura (indicada mediante las bases de datos y los términos MESH utilizados). R3 = revisiones no sistemáticas de la literatura.

## Referencias

- Hays H. Hypodermoclysis for symptom control in terminal care. *Can Fam Physician*. 1985;31:1253-6.
- Wood A. A new method for treating neuralgia by the direct application of opiates to painful points. *Edinb Med Surg J*. 1955;82:265.
- Lipschitz S, Campbell AJ, Roberts MS, Wanwimolruk S, McQueen EG, McQueen M, et al. Subcutaneous fluid administration in elderly subjects: validation of an under-used technique. *J Am Geriatr Soc*. 1991;39(1):6-9.
- Graham F, Clark D. The syringe driver and the subcutaneous route in palliative care: the inventor, the history and the implications. *J Pain Symptom Manage*. 2005;29(1):32-40.
- Hussain NA, Warshaw G. Utility of clysis for hydration in nursing home residents. *J Am Geriatr Soc*. 1996;44(8):969-73.
- O'Keeffe ST, Lavan JN. Subcutaneous fluids in elderly hospital patients with cognitive impairment. *Gerontology*. 1996;42(1):36-9.
- Remington R, Hultman T. Hypodermoclysis to treat dehydration: a review of the evidence. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(12):2051-5.
- Rochon PA, Gill SS, Litner J, Fischbach M, Goodison AJ, Gordon M. A systematic review of the evidence for hypodermoclysis to treat dehydration in older people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1997;52(3):M169-76.
- Steiner N, Bruera E. Methods of hydration in palliative care patients. *J Palliat Care*. 1998;14(2):6-13.
- Donnelly M. The benefits of hypodermoclysis. *Nurs Stand*. 1999;13(52):44-5.
- Cerchiotti L, Navigante A, Sauri A, Palazzo F. Hypodermoclysis for control of dehydration in terminal-stage cancer. *Int J Palliat Nurs*. 2000;6(8):370-4.
- Frisoli Junior A, de Paula AP, Feldman D, Nasri F. Subcutaneous hydration by hypodermoclysis. A practical and low cost treatment for elderly patients. *Drugs Aging*. 2000;16(4):313-9.
- Lybarger EH. Hypodermoclysis in the home and long-term care settings. *J Infus Nurs*. 2009;32(1):40-4.
- Fonzo-Christe C, Vukasovic C, Wasilewski-Rasca AF, Bonnabry P. Subcutaneous administration of drugs in the elderly: survey of practice and systematic literature review. *Palliat Med*. 2005;19(3):208-19.
- Radbruch L, Trottenberg P, Elsner F, Kaasa S, Caraceni A. Systematic review of the role of alternative application routes for opioid treatment for moderate to severe cancer pain: an EPCRC opioid guidelines project. *Palliat Med*. 2011;25(5):578-96.
- Hernández B, López M, García R. Vía subcutánea. Utilidad en el control de síntomas del paciente terminal. *Medifam*. 2002;12(2):104-10.
- Maki DG, Ringer M. Risk factors for infusion-related phlebitis with small peripheral venous catheters. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 1991;114(10):845-54.
- McKee JM, Shell JA, Warren TA, Campbell VP. Complications of intravenous therapy: a randomized prospective study--Vialon vs. Teflon. *J Intraven Nurs*. 1989;12(5):288-95.
- Gaukroger PB, Roberts JG, Manners TA. Infusion thrombophlebitis: a prospective comparison of 645 Vialon and Teflon cannulae in anaesthetic and postoperative use. *Anaesth Intensive Care*. 1988;16(3):265-71.
- Camacho M. Strategy in oncology nursing for reducing complications relating subcutaneous catheters. *Actual Enferm*. 2009;12(2):29-33.
- Ripamonti C, Zecca E, De Conno F. Pharmacological treatment of cancer pain: alternative routes of opioid administration. *Tumori*. 1998;84(3):289-300.
- Centeno C, Hernansanz S, Flores LA, Rubiales AS, López-Lara F. Spain: palliative care programs in Spain, 2000: a national survey. *J Pain Symptom Manage*. 2002;24(2):245-51.
- Bosch X. Spain launches national plan for palliative care. *BMJ*. 2000;320(7243):1162.
- Milner PC, Harper R, Williams BT. Ownership, availability, and use of portable syringe drivers among hospices and home-care services. *Public Health*. 1989;103(5):345-52.
- O'Doherty CA, Hall EJ, Schofield L, Zeppetella G. Drugs and syringe drivers: a survey of adult specialist palliative care practice in the United Kingdom and Ireland. *Palliat Med*. 2001;15(2):149-54.
- Ibor P, Adriá J, Marín M. Vía subcutánea: una vía de administración alternativa de medicamentos en asistencia domiciliaria a pacientes terminales. *Colombia Médica*. 2006;37:219-22.
- Watanabe S, Pereira J, Tarumi Y, Hanson J, Bruera E. A randomized double-blind crossover comparison of continuous and intermittent subcutaneous administration of opioid for cancer pain. *J Palliat Med*. 2008;11(4):570-4.
- Rocafort J, Centeno C. EAPC Review of Palliative Care in Europe. Milano: EAPC Press; 2008.
- National Council for Hospice and Specialist Palliative Care Services. Artificial hydration for people who are terminally ill. *Eur J Palliat Care*. 1997;4:124.
- National Health Service South Gloucestershire. V 1.3. Clinical Guidelines for subcutaneous infusion (hypodermoclysis). South Gloucestershire, United Kingdom: NHS; 2010.
- Leno-González D, Leno-González J, Lozano-Guerrero M, Fernández-Romero A. Fundamentos de la administración subcutánea continua y en bolus en cuidados paliativos. *Enferm Glob*. 2004;3(2):1-12.
- Pascual-López L, Sanmartín-Almenar A. Utilización de fármacos por vía subcutánea en cuidados paliativos. Sociedad Valenciana de Medicina Familiar y Comunitaria; 2009. Disponible en: <<http://www.svmfyc.org/fichas/f062/ficha062.pdf>> (consulta del 12 de octubre de 2011).
- Fernández-Tejedor D. Estudio de la utilización de la vía subcutánea en los pacientes ingresados en una unidad de cuidados paliativos. *Rev Enferm CyL*. 2010;2(1):2-8.
- Centeno C, Rubiales A, Hernansanz S. Hidratación por vía subcutánea en pacientes con cáncer avanzado. *Rev Med Univ Navarra*. 2008;52(3):3-8.
- Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(9):1159-71.
- Raad II, Bodey GP. Infectious complications of indwelling vascular catheters. *Clin Infect Dis*. 1992;15(2):197-208.
- Lee WL, Chen HL, Tsai TY, Lai IC, Chang WC, Huang CH, et al. Risk factors for peripheral intravenous catheter infection in hospitalized patients: a prospective study of 3165 patients. *Am J Infect Control*. 2009;37(8):683-6.

38. Mackillop WJ, Quirt CF. Measuring the accuracy of prognostic judgments in oncology. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(1):21-9.
39. Knaus WA, Harrell FE Jr, Lynn J, Goldman L, Phillips RS, Connors AF Jr, et al. The SUPPORT prognostic model. Objective estimates of survival for seriously ill hospitalized adults. Study to understand prognoses and preferences for outcomes and risks of treatments. *Ann Intern Med*. 1995;122(3):191-203.
40. Glare P, Virik K. Independent prospective validation of the PaP score in terminally ill patients referred to a hospital-based palliative medicine consultation service. *J Pain Symptom Manage*. 2001;22(5):891-8.
41. Sasson M, Shvartzman P. Hypodermoclysis: an alternative infusion technique. *Am Fam Physician*. 2001;64(9):1575-8.
42. Barua P, Bhowmick BK. Hypodermoclysis--a victim of historical prejudice. *Age Ageing*. 2005;34(3):215-7.
43. Mercadante S, Ferrera P, Girelli D, Casuccio A. Patients' and relatives' perceptions about intravenous and subcutaneous hydration. *J Pain Symptom Manage*. 2005;30(4):354-8.
44. Walker J, Lane P, McKenzie C. Evidence-based practice guidelines: a survey of subcutaneous dexamethasone administration. *Int J Palliat Nurs*. 2010;16(10):494-8.
45. (Anaes) Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. *Recommandations pour la pratique clinique: Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations*. Paris; 2000.

# Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos para síndromes de falla medular, experiencia de la Unidad de Trasplante de Médula Ósea de la Clínica de Marly

Allogenic stem cell transplantation for bone marrow failure syndrome, experience from the Bone Marrow Transplant Unit at the Clínica de Marly

► Virginia Abello<sup>1,2</sup>, Licet Villamizar<sup>1,2</sup>, Enrique Pedraza<sup>1</sup>, Herman Esguerra<sup>1</sup>, Carmen Rosales<sup>1</sup>, Adriana Linares<sup>1</sup>, Manuel Rosales<sup>1</sup>, Javier Figueroa<sup>1</sup>, William Mantilla<sup>1</sup>, Claudia Casas<sup>1,2</sup>, Nathalia Villaroya<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Trasplante de Médula Ósea, Clínica de Marly (Bogotá, Colombia).

<sup>2</sup> Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José (Bogotá, Colombia).

## Resumen

**Introducción:** El trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos (TAPH) es considerado como el tratamiento de elección para los pacientes menores de 40 años con síndromes de falla medular (SFM), así como para los pacientes mayores quienes han fallado al tratamiento inmunosupresor.

**Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo de los pacientes pediátricos y adultos con diagnóstico de SFM sometidos a trasplante alogénico en una única institución de Bogotá (Colombia). El desenlace primario fue la supervivencia global (SG) a cinco años mediante el método de Kaplan-Meier. Se utilizó la prueba log-rank para determinar el efecto de varios factores sobre la SG. Se exploró la estancia hospitalaria, la presentación de enfermedad injerto contra huésped aguda (EiChA) grados II-IV y la falla secundaria del injerto.

**Resultados:** Entre enero de 1993 y agosto de 2011 se realizaron 74 trasplantes en 70 pacientes. En 70 casos los donantes fueron hermanos HLA idénticos, en 3 se obtuvo de la sangre de cordón umbilical y en 1 fue a partir de un hermano haploidéntico. Los condicionamientos más utilizados fueron: Cy-Flu-ATG no mieloablativo (22), Cy-ATG (33) y Cy (12). Cuatro pacientes recibieron condicionamientos con alemtuzumab. Antes del 2004, la mayoría de los pacientes recibió profilaxis para EiCh con Cs y MTX; después del 2004, se utilizó Cs y MMF. Dos pacientes murieron el día de la infusión de progenitores hematopoyéticos. Para el primer TAPH, el injerto de neutrófilos para los 68 pacientes se documentó en promedio a los 11.5 días, de manera similar entre los esquemas de acondicionamiento. Diez pacientes (14%) presentaron una falla secundaria del injerto, de quienes 5 murieron en promedio a los 178 días después del TAPH. De los 5 restantes, 2 se encuentran con dependencia transfusional y 3 fueron trasplantados exitosamente por segunda vez. La EiCh G II-IV se presentó en el 30%, del cual el 46.7% murió por complicaciones relacionadas; esta complicación fue más frecuente en los pacientes cuyos regímenes no incorporaban ATG. Para una mediana de seguimiento de 18.4 meses (rango 4.3-45.3), la SG fue del 69.1% y varió de acuerdo con el régimen de acondicionamiento ( $p = 0.0008$ ). Con el condicionamiento no mieloablativo, se lograron unas estancias hospitalarias más cortas, los pacientes presentaron menos días de fiebre, se requirieron menos transfusiones y menos días de nutrición parenteral. No hubo diferencias significativas relacionadas con la edad ( $p = 0.67$ ). Se observó una SG mayor pero no significativa en los pacientes tratados después del año 2004 ( $p = 0.38$ ).

**Conclusiones:** La presente experiencia demostró que el TAPH es una opción terapéutica primordial que ofrece una mejor SG para los pacientes con SFM, independientemente de la edad y el año de la realización, y sugiere una ventaja del condicionamiento no mieloablativo basado en fludarabina.

**Palabras clave:** anemia aplásica, anemia de Fanconi, aplasia pura de células rojas, trasplante de células madre hematopoyéticas, acondicionamiento pretrasplante.

### DATOS DE CONTACTO

**Correspondencia:** Virginia Abello Polo, MD. Unidad de Trasplante de Médula Ósea, Clínica de Marly. Calle 50 N° 8-24 Consultorio 303 (Bogotá, Colombia). **Teléfono:** (+571) 310 0281. **Fax:** (+571) 343 6600 ext. 2364. **Correo electrónico:** virginia.abello@gmail.com

**Conflictos de interés:** los autores no declaran conflictos de interés de ninguna índole.

**Fecha de recepción:** 25 de Diciembre del 2011. **Fecha de aprobación:** 21 de Febrero del 2012.

## Abstract

**Background:** Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-SCT) is considered as the treatment of choice for newly diagnosed patients with bone marrow failure syndromes (BMFS) younger than 40 years, and for older patients that have failed immunosuppressive therapy.

**Methods:** This is a retrospective study of BMFS pediatric and adult patients receiving allo-SCT at a single institution from Bogotá, Colombia. The primary outcome was five-year overall survival (OS), determined by the Kaplan-Meier method. Log-rank test was used to determine the impact of various factors over OS. In-hospital stay, grade II-IV acute graft versus host disease (aGVHD) and secondary graft failure were explored.

**Results:** Between January 1993 and August 2011, 74 transplants were performed in 70 patients. 70 grafts were obtained from HLA identical siblings, 3 from unrelated umbilical cord blood and 1 from a haploidentical sibling, were obtained from HLA identical siblings, 3 from unrelated CBU and 1 from a haploidentical sibling. Conditioning regimens used were: RIC Cy-Flu-ATG (22), Cy-ATG (33) and Cy (12). 4 patients were conditioned with alemtuzumab containing regimens and 3 with other. Before 2004 most patients received Cs and MTX as GVHD prophylaxis, after 2004 Cs and MMF was used in the majority. Two patients died during the progenitors infusion. Engraftment for 68 evaluable patients at first allo-SCT occurred at an average of 11.5 days, similarly between conditioning regimens. 10 patients (14%) had secondary graft failure of whom five died at a mean of 178 days after the allo-SCT. Five patients remain alive, two are transfusion-dependent and three succeeded a second allo-SCT. aGVHD occurred in 30% of patients of whom 46.7% died due to related complications; aGVHD was more frequent with ATG non-containing regimens. For a median follow-up of 18.4 months (range: 4.3- 45.3) OS was 69.1% and varied according to conditioning combination ( $p = 0.0008$ ). There was no significant difference for OS related to age ( $p = 0.67$ ). A greater but not significant OS was observed for allo-SCT performed after than before 2004 ( $p = 0.38$ ).

**Conclusions:** This experience showed that allo-SCT is a fundamental therapeutic option for patients with BMFS treated with allo-SCT, offering a better OS regardless the age and year of performance, suggesting an advantage for RIC over other conditioning regimens.

**Key words:** aplastic anemia, Fanconi anemia, pure red-cell aplasia, hematopoietic stem cell transplantation, transplantation conditioning.

## Introducción

Los síndromes de falla medular (SFM) son un grupo de enfermedades que comprenden desde los trastornos congénitos de la hematopoyesis, como la anemia de Fanconi, la aplasia pura de la serie roja (APSR) y el síndrome de Blackfan-Diamond, hasta aquellos adquiridos, como la aplasia severa de médula ósea (ASMO); este último síndrome constituye el tipo más frecuente de falla medular en los adultos, y su fisiopatología se considera predominantemente autoinmune<sup>1</sup>.

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TAPH) es el tratamiento de elección en pacientes jóvenes con diagnóstico de ASMO y otros síndromes de falla medular, que tienen un donante HLA idéntico independientemente de su disponibilidad familiar<sup>2-5</sup> esta estrategia ha demostrado supervivencias libres de enfermedad reportadas entre el 60% y 95% en varios estudios<sup>6-11</sup>. En los pacientes mayores de 40 años, se ha considerado clásicamente que el TAPH está indicado después de la falla de la terapia inmunosupresora<sup>4</sup>; sin embargo, con el soporte actual, algunos reportes sugieren resultados superiores a la inmunosupresión. Específicamente, con el uso de fludarabina como parte del acondicionamiento, se han reportado tasas de supervivencia de hasta un 77% a cinco años<sup>12,13</sup>.

En este estudio, se pretende realizar una descripción retrospectiva de los pacientes con SFM sometidos a trasplante alogénico durante los últimos 18 años en la Unidad de Trasplante de Médula Ósea (UTMO) de la Clínica de Marly.

## Materiales y métodos

Se diseñó un estudio retrospectivo, cuyo objetivo principal consistió en describir la supervivencia a cinco años de los pacientes pediátricos y adultos sometidos a TAPH en una única institución (considerada como centro de remisión a nivel nacional), en el período comprendido entre enero de 1993 y agosto del 2011. Para el diagnóstico de ASMO, se tuvieron en cuenta los criterios diagnósticos de la British Society of Hematology con sus respectivos grados<sup>2</sup>.

La estadística descriptiva se presentó mediante medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas, y en porcentajes para variables cualitativas. Se describió la incidencia acumulativa de enfermedad injerto contra huésped aguda (EiChA) grado II a IV definida según los criterios de Glucksberg<sup>14</sup>, así como la falla del injerto y la mortalidad. La supervivencia global (SG) se determinó utilizando el método de Kaplan-Meier y sus factores relacionados (la edad,

el tipo de quimioterapia de condicionamiento, el año de tratamiento, el número de transfusiones y el tiempo del diagnóstico al trasplante en la supervivencia) fueron analizados empleando la prueba de log-rank. Todos los análisis estadísticos fueron realizados en el programa estadístico Stata v 10.0.

Para el diagnóstico de los eventos objetivo del estudio se tomaron en cuenta las siguientes definiciones:

Falla primaria del injerto: se definió como la falta de recuperación hematológica (neutrófilos > 500 y plaquetas > 20.000 por más de 3 días consecutivos) en pacientes que han sobrevivido más de 21 días después del TAPH<sup>15</sup>.

Falla secundaria del injerto: se definió como la recuperación de la hematopoyesis completa (recuperación del recuento de neutrófilos y plaquetas) o parcial (recuperación del recuento de neutrófilos sin recuperación de plaquetas), seguida de pancitopenia, con una médula ósea severamente hipocelular<sup>15</sup>.

Supervivencia: se calculó a partir del día del trasplante hasta el día de la muerte, excluyendo los pacientes que fallecieron el día del trasplante, y se expresó en meses.

Politransfusión: Se definió como presente en aquellos pacientes que habían sido sometidos a más de 10 episodios transfusionales desde el diagnóstico hasta el día del TAPH.

## Resultados

Desde enero de 1993 hasta agosto del 2011, se realizaron 74 trasplantes en 70 pacientes. La mayoría de los pacientes tenían diagnóstico de ASMO (74.3%, n = 52). Se incluyeron en el análisis dos pacientes con APSR, debido a que esta entidad presenta una historia natural e implicaciones terapéuticas similares a la ASMO.

En la tabla 1 se describen las características clínicas de los pacientes trasplantados. El tiempo promedio desde el diagnóstico hasta el TAPH para el grupo fue de 26.5 meses (2.1-143) y la mayoría de los donantes fueron hermanos HLA idénticos. Los progenitores hematopoyéticos (PH) se obtuvieron en un 86.4% (n = 64) de sangre periférica recolectados mediante aféresis después de movilización con factores estimulantes de colonias. Se utilizaron PH de médula ósea en un porcentaje pequeño de pacientes (n = 6, 8.1%). Tres TAPH se realizaron con progenitores hematopoyéticos de sangre de cordón umbilical (SCU), todos ellos en

**Tabla 1.** Características clínicas y demográficas de los pacientes trasplantados (n = 70)

Característica	n (%)
Género, F/M	28 (40)/42 (60)
Edad (años)*	25.4 (4-60)
Procedencia: Bogotá/Fuera de Bogotá	40 (57.2)/30 (42.8)
Tiempo de evolución (meses)*	26.5 (2.1-143)
Politransfundido	43 (61.1)
ATG/LG previa	14 (20)
CMV positivo	49 (70)
<b>Diagnóstico</b>	
Aplasia adquirida	52 (74.3)
Anemia de Fanconi	16 (22.9)
Aplasia pura serie roja	2 (2.9)

\* Promedio (rango).

pacientes con anemia de Fanconi. En un caso se usaron PH obtenidos de la sangre periférica de un donante haploidéntico, para rescatar a uno de ellos que presentó falla primaria del injerto (tabla 2).

Hasta el año 2006, el protocolo de condicionamiento más utilizado fue la combinación de ciclofosfamida (Cy) a dosis de 50 mg/kg/día por 4 días y globulina antitumoral (ATG) a dosis de 3 mg/kg/día por 4 días (Cy-ATG). Entre los años 1998 y 2005, 12 pacientes fueron condicionados con un protocolo basado solo en Cy sin ATG. Este protocolo fue abandonado debido a los resultados desalentadores dados por una alta tasa de EICHa. De igual forma, durante este período, la profilaxis de EICHa estuvo compuesta de ciclosporina (Cs) a dosis de entre 3 y 5 mg/kg/día desde el día -1, junto con metotrexate (MTX) a dosis de 20 mg/m<sup>2</sup>/día los días +1, +3, +6 y +11.

A partir del año 2006, se realizaron cambios significativos en los protocolos de manejo de la UTMO implementando como acondicionamiento para los pacientes con ASMO un protocolo no mieloablato denominando Cy-Flu-ATG, compuesto por Cy a dosis de 10 mg/kg/día,

**Tabla 2.** Características del trasplante (n = 74)

Característica	n (%)
<b>Fuentes de progenitores hematopoyéticos</b>	
Sangre periférica	64 (86.4)
Médula ósea	6 (8.1)
Cordón umbilical	3 (4)
Haploidéntico	1 (1.4)
<b>Quimioterapia de condicionamiento</b>	
Cy-ATG	33 (44.6)
Cy-Flu-ATG no mieloablato	22 (29.8)
Cy	12 (16.2)
Campath-Cy	4 (5.4)
Campath-Cy-Flu	1 (1.3)
Cy-Flu	1 (1.3)
No anotado	1 (1.3)

Abreviaciones: Cy: ciclofosfamida, Flu: fludarabina, ATG: globulina antitumoral, Campath: alemtuzumab.

fludarabina (Flu) a dosis de 30 mg/m<sup>2</sup>/día y ATG a dosis de 2 mg/kg/día, por 4 días. También se modificó el protocolo de profilaxis de EICHa por Cy a dosis de entre 3 mg y 5 mg/kg/día desde el día -1, junto con micofenolatomofetil (MMF), por 28 días. Adicionalmente, se instituyó el uso de profilaxis antimicrobiana de rutina con levofloxacina de manera sistemática para todos los pacientes trasplantados (tabla 2).

La experiencia utilizando el esquema Cy-Flu-ATG demostró que el protocolo fue significativamente mejor tolerado, el cual resultó en un menor tiempo de hospitalización en comparación con Cy-ATG y Cy (promedio de 22.9, 32, 33 días, respectivamente), menos días de fiebre (promedio de 1.7, 6.7 y 7 días, respectivamente), menos días de alimentación parenteral por paciente (promedio de 0.1, 9, 4 días, respectivamente) y menos transfusiones de glóbulos rojos (promedio de 2.4, 3.8, 3.8 episodios transfusionales, respectivamente) y plaquetas (promedio de 4.5, 7.5, 9.7 episodios transfusionales, respectivamente). La información comparativa sobre los resultados obtenidos con los esquemas de acondicionamiento se ilustra en la tabla 3.

Dos pacientes, severamente politransfundidas, murieron por sepsis el día de la infusión de los PH, por este motivo tales pacientes no fueron tenidos en cuenta para el análisis de la supervivencia. Una paciente murió por sepsis ocho días después del trasplante, por lo cual no puede ser tenida en cuenta para el análisis del injerto. Los resultados obtenidos durante el TAPH para los 68 pacientes evaluables se muestran en la tabla 3. El injerto de neutrófilos para el primer trasplante se documentó en 66 pacientes de los 67 evaluables, en promedio a los 11.5 días, sin diferencias de acuerdo con los diferentes acondicionamientos (tabla 3).

**Tabla 3.** Resultados clínicos de los tres tipos de acondicionamiento más frecuentes en los pacientes trasplantados

Resultado	Cy (n = 12)	Cy-ATG (n = 33)	Flu-Cy-ATG (n = 22)
Edad	28.7 (6-57)	21.1 (4-57)	29.9 (4-60)
Tiempo evolución - meses	21.9 (2.3-75.1)	30 (2.1-143)	20.9 (3.7 -120.3)
Células MNC (108/kg)	5.06 (1.2-109)	14.7 (3.4-54.7)	16 (0.11-59.1)
Días de hospitalización	33 (24-36)	32 (20-94)	26 (17-62)
Días aplasia neutrófilos	16.6	15.9	15.8
Injerto neutrófilos	13.2 (9-16)*	11.8 (7-21)**	10.5 (6-16)***
Días de fiebre	7 (1-22)	6.7 (0-20)	2.4 (0-15)
Días HAP	4 (0-31)	9 (0-69)	0.1(0-2)
Transfusiones GRE	3.8 (2-8)	3.8 (0-21)	2.1 (0-9)
Transfusiones plaquetas	9.7 (3-25)	7.5 (0-35)	5 (0-13)

\* Dato para 5 pacientes.  
\*\* Dato para 22 pacientes.  
\*\*\* Dato para 17 pacientes.

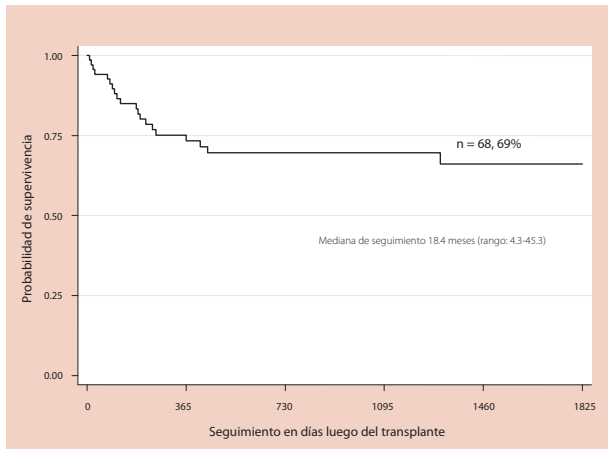
Un niño de cinco años tuvo falla primaria del injerto después de un trasplante de sangre de cordón umbilical; la celularidad y la compatibilidad de la unidad transfundida eran adecuadas según los criterios de selección internacionales. Como rescate, se realizó un trasplante haploidéntico, utilizando progenitores hematopoyéticos de un donante intrafamiliar, con lo que el paciente logró un injerto adecuado, y permanece vivo a la fecha de este análisis, 22 meses después del TAPH, con signos clínicos de EICH crónica (EICHc) en la piel.

En 10 pacientes se evidenció una falla secundaria del injerto; 4 de ellos por abandono del tratamiento inmunosupresor; 2 de los 4 pacientes condicionados con alemtuzumab (anticuerpo monoclonal anti-CD52) y 4 distribuidos en los otros acondicionamientos. De estos 10 pacientes, 5 murieron en promedio a los 178 días después del trasplante (rango 74-365), 3 recibieron un segundo trasplante de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica exitosamente y están vivos sin presentar EICH; y 2 sobreviven a la fecha con dependencia transfusional.

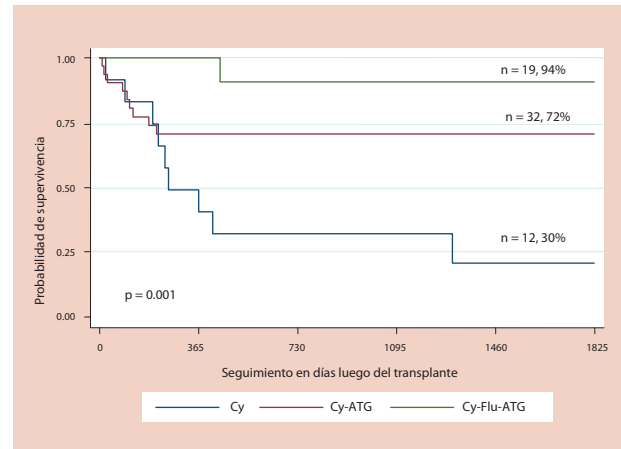
La frecuencia de la EICHa grados II-IV fue del 30% (n = 21), implicando una mortalidad secundaria directa o indirecta en 10 casos (47.6%). Los pacientes restantes fueron manejados mediante el tratamiento específico, logrando el control de la patología. La EICHa fue más frecuente en el grupo condicionado con Cy, en comparación con los grupos condicionados con Cy-ATG y Cy-Flu-ATG (42%, 30% y 29%, respectivamente). Ninguno de los pacientes que recibió acondicionamiento con alemtuzumab presentó EICHa.

Para una mediana de seguimiento de 18,4 meses, la SG en todo el grupo fue del 69.1% y se expone en la figura 1. Veintiuno de los 68 pacientes tenidos en cuenta en el análisis murieron. La principal causa de muerte fue la EICHa en los 10 casos descritos: la mortalidad según régimen por EICH se presentó en 5, 4 y 1 pacientes acondicionados con Cy, Cy-ATG y Cy-Flu-ATG, respectivamente. Las causas restantes de mortalidad fueron la sepsis (5 pacientes) y falla secundaria del injerto (5 pacientes, 2 de ellos por abandono del tratamiento inmunosupresor después del trasplante).

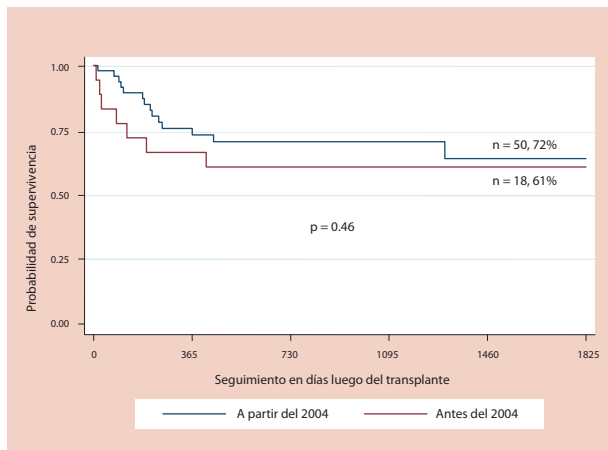
Dos factores se relacionaron significativamente con la SG. En primera instancia, la quimioterapia de acondicionamiento; al momento del análisis, el 94% de los pacientes acondicionados con Cy-Flu-ATG se



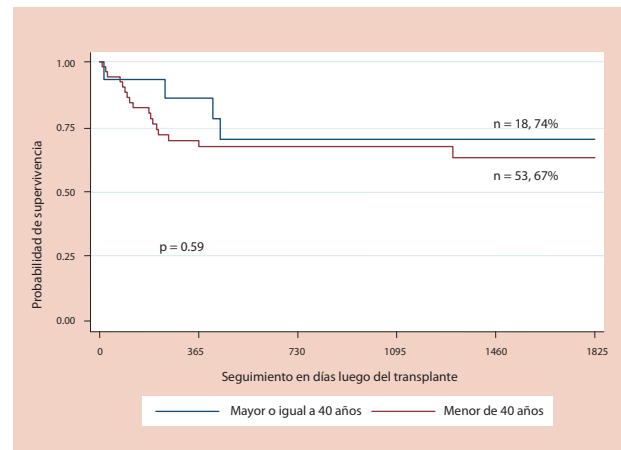
**Figura 1.** Supervivencia global a cinco años en pacientes con aplasia medular.



**Figura 2.** Supervivencia global a cinco años en pacientes con aplasia medular según quimioterapia.



**Figura 3.** Supervivencia global a cinco años en pacientes con aplasia medular según tiempo de tratamiento.



**Figura 4.** Supervivencia global a cinco años en pacientes con aplasia medular por grupos de edad.

encontraban vivos frente al 75 y 30% para los pacientes acondicionados con Cy-ATG y Cy, respectivamente ( $p = 0.0008$ ) (figura 2). Adicionalmente, la fecha de realización del TAPH también tuvo una tendencia sobre la SG. La supervivencia para los pacientes trasplantados después del 2004 fue del 74% frente al 61% trasplantado antes de esta fecha ( $p = 0.38$ ) (figura 3).

Por otra parte, no hubo diferencia significativa con respecto a la edad –menos de 40 años 73.3% ( $n = 53$ ) versus mayores de 40 69.9% ( $n = 15$ ),  $p = 0.67$ ) (figura 4). De todos los pacientes, 15 (22%) eran mayores de 40 años; la supervivencia para ellos fue del 73.3% (murieron 4 de 15: 1 de los 4 condicionados con Cy, 2 de los 3 condicionados con Cy-ATG y 1 de los 8 condicionados con Cy-Flu-ATG). Tampoco hubo diferencias de la SG según el número de transfusiones previas ni el tiempo entre el diagnóstico y el trasplante. Por el bajo

número de trasplantes realizados con fuentes de PH diferentes a la sangre periférica, fue imposible definir alguna relación de este factor y la SG.

## Discusión

Después de realizado el diagnóstico de ASMO mediante el establecimiento de celularidad de la médula ósea y el nivel de compromiso de los recuentos celulares<sup>16</sup>, la decisión de la terapia de primera línea depende de factores tales como la edad, la disponibilidad de un donante intrafamiliar HLA compatible y la severidad de la enfermedad<sup>4</sup>.

En los pacientes menores de 40 años, el TAPH ofrece una oportunidad de curación superior al 80% a largo plazo, lo cual ha resultado en un drástico impacto desde la adición de la ATG a los protocolos



de acondicionamiento<sup>9</sup>. Lo anterior justifica su consideración como el tratamiento de elección de primera línea para esta población<sup>2</sup>. Actualmente, existe una controversia entre los grupos de trabajo en TAPH para SFM en cuanto a la consideración sobre el límite superior de edad a partir del cual no se debería ofrecer la TAPH como terapia de primera línea, ya que, con los protocolos de condicionamiento clásicos, se observaron mayores tasas de mortalidad que limitaron su beneficio en los pacientes mayores de 40 años<sup>17</sup>. Con el advenimiento de protocolos no mieloablativos basados en fludarabina es posible ofrecer este tipo de terapia a los pacientes de mayor edad, obteniendo tasas de curación muy similares a las de los pacientes menores<sup>12</sup>; como consecuencia, este límite es motivo de discusión.

La experiencia aquí descrita reproduce en nuestro medio los resultados obtenidos en otros países. La SG expuesta aquí es muy similar a la de otros grupos internacionales<sup>6-10,12-13,18</sup>, lo cual representa un resultado excelente si se tiene en cuenta que el 43% de nuestros pacientes se encontraban politransfundidos; además, el tiempo promedio entre el diagnóstico de SFM y el TAPH resultó muy superior a lo reportado en la literatura y en el 47% de los casos fue superior a un año. A pesar de que en el presente análisis ni el estado de politransfusión ni el tiempo SFM-TAPH resultaron en un impacto significativo sobre la SG, múltiples estudios han demostrado que estos tienen una repercusión negativa sobre la supervivencia<sup>2,4,6-9,19</sup>.

La fuente ideal de progenitores hematopoyéticos para un TAPH en los SFM sigue siendo controversial. En un esfuerzo conjunto, el registro del Center for International Blood and Marrow Transplant Research de los Estados Unidos (CIBMTR) y el registro del European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) revisaron retrospectivamente los desenlaces de 692 trasplantes alogénicos en pacientes con ASMO, encontrando que la utilización de sangre periférica como fuente de PH aumentaba significativamente la incidencia acumulada de EICHa grados II a IV y EICHc en comparación con los PH obtenidos de la médula ósea con y sin estimulación con factores de crecimiento granulocítico (EICHa: 28% frente al 14% y 13%; EICHc: 43% frente al 10% y 16%, respectivamente).

No obstante, la supervivencia solo fue superior al utilizar PH obtenidos de médula ósea en los pacientes menores de 21 años. No hubo ningún beneficio en la

velocidad del injerto ni en la mortalidad relacionada con el procedimiento que se empleó de PH de sangre periférica<sup>20</sup>. Pese a estos resultados, es de resaltar las dificultades técnicas y riesgos asociados que implican para un donante sano la obtención de PH de su médula ósea, por lo cual muchos centros de referencia en TAPH, incluyendo la UTMO de Marly, continúan utilizando hoy en día la sangre periférica como fuente de PH. Igualmente, algunas experiencias sugieren que la adición de ATG a los regímenes de acondicionamiento podría disminuir el impacto de la EICH al usar los PH provenientes de sangre periférica<sup>21</sup>.

El número de trasplantes realizados con médula ósea en esta cohorte representó únicamente el 8,1%, por lo cual fue imposible hacer un análisis del impacto de la fuente sobre la variable principal. La baja mortalidad relacionada con la EICHa en los pacientes acondicionados con los regímenes que generan depleción linfóide (Cy-ATG: 13%, Cy-Flu-ATG: 5%, alemtuzumab: 0%) y con fludarabina sugieren que este tipo de medicamentos podrían contrarrestar el efecto negativo al usar PH de sangre periférica en la frecuencia de EICH.

Los reportes de los grupos de experiencia en TAPH en India (que implican un contexto socioeconómico similar al nacional) enfrentan limitaciones homólogas, registrando demoras importantes en el tiempo entre el diagnóstico y el TAPH y el uso de la sangre periférica como fuente de PH en cerca del 80% de los pacientes. El uso del protocolo Cy-Flu-ATG se ha visto asociado a una tasa de EICHa del 29%, de la cual solo el 6% es grado III-IV<sup>22</sup>.

La ATG se adicionó inicialmente al acondicionamiento con la finalidad de disminuir las tasas de falla del injerto. En los primeros reportes fue evidente una mejoría en la supervivencia a cinco años en comparación con los resultados históricos (92% vs. 72%). Posteriormente, el seguimiento a largo plazo confirmó los hallazgos (supervivencia del 88% a seis años)<sup>11,23</sup>. Actualmente, la mayoría de los autores coinciden en el beneficio obtenido con el uso ATG, sin embargo, algunos estudios aleatorizados sugieren que esta sólo es útil como parte de los regímenes de acondicionamiento en los TAPH obtenidos de sangre periférica<sup>24,25</sup>. En nuestra experiencia, el empleo de ATG dentro del acondicionamiento tuvo un impacto importante, evidente en una mejor SG y en una menor tasa de EICHa.

La adición de fludarabina a los acondicionamientos para SFM se concibió para obtener un mayor efecto

inmunosupresor y disminuir la toxicidad tisular asociada con el uso de irradiación corporal total (TBI, por su sigla en inglés) o las altas dosis de Cy<sup>26</sup>, en un intento por mejorar los resultados en pacientes sometidos a trasplante con PH de donantes no familiares y para disminuir el riesgo de falla del injerto en pacientes politransfundidos<sup>27,28</sup>. A esta combinación se le adicionó además ATG y se redujo la dosis de Cy, lo que resultó en tasas de falla del injerto menores al 3%, junto a una baja mortalidad relacionada con el procedimiento<sup>22</sup>. Estos resultados estimularon a otros grupos a utilizar la combinación Cy-Flu-ATG en otras poblaciones de alto riesgo, tales como los niños con anemia de Fanconi, en quienes se ha demostrado que la adición de fludarabina al protocolo de condicionamiento mejora significativamente la supervivencia (86% vs. 59%,  $p < 0.05$ )<sup>29</sup>.

En nuestro servicio, en el año 2006, dos pacientes presentaron falla secundaria del injerto; uno de ellos recibió acondicionamiento con Cy-ATG y el otro con un protocolo basado en alemtuzumab. Ambos suspendieron voluntariamente la inmunosupresión tempranamente después del trasplante. Para el segundo trasplante, teniendo en cuenta el alto riesgo de falla del injerto, se decidió utilizar como acondicionamiento Cy-Flu-ATG, soportado por la experiencia reportada por otros centros. Los resultados en estos dos casos (considerados de alto riesgo) fueron muy alentadores en términos de la tolerancia y de la documentación del injerto tempranamente.

A partir de ese momento, se adoptó la combinación Cy-Flu-ATG como el protocolo estándar de acondicionamiento para todos los pacientes con SFM tratados en la UTMO. La justificación de esta decisión fue soportada por las condiciones de nuestro sistema de salud, en donde la mayoría de casos con indicación de TPH para

SFM tienen basalmente más de un factor de riesgo para falla del injerto. Como ha sido reportado por otros grupos, el uso de la combinación Cy-Flu-ATG tanto en pacientes pediátricos como adultos ha resultado en un menor tiempo de hospitalización, menor requerimiento transfusional, de antibioticoterapia y de días de alimentación parenteral. La tasa de falla del injerto fue baja y la mortalidad relacionada con el procedimiento ha sido menor al 5%<sup>22,30,31</sup>.

Este informe incluye a 15 pacientes mayores de 40 años, con una supervivencia del 73.3%, lo cual resulta consistente con otras experiencias de TAPH para esta población. Es relevante recalcar que más de la mitad de ellos recibió como acondicionamiento la combinación Cy-Flu-ATG, ya que este protocolo nos permitió trasplantar pacientes severamente enfermos de altísimo riesgo no solo por su edad, sino por múltiples comorbilidades, con una mortalidad muy baja. Otros grupos han reportado cómo el uso de protocolos no mieloablativos basados en fludarabina mejoran significativamente la supervivencia en mayores de 40 años (77% vs. 60%,  $p = 0.14$ ) y disminuyen el riesgo de falla en el injerto (0% vs. 11%)<sup>12</sup>.

## Conclusión

El TAPH en nuestro medio se constituye en una alternativa real de curación para este grupo de pacientes, con una supervivencia cercana al 70%, e incluso superior al 90%, con el uso de protocolos no mieloablativos basados en fludarabina y con las condiciones de soporte actuales, que, además, se asocian con menor frecuencia de EICHa. En pacientes mayores de 40 años, de alto riesgo, los resultados son similares, lo que permite considerar, hoy en día, el trasplante como terapia de primera línea en este grupo si se dispone de un donante HLA idéntico intrafamiliar.

## Referencias

1. Young NS, Maciejewski J. The pathophysiology of acquired aplastic anemia. *N Engl J Med.* 1997;336(19):1365-72.
2. Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, Darbyshire P, Dokal I, Gordon-Smith EC, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 2009;147(1):43-70.
3. Sanders JE, Storb R, Anasetti C, Deeg HJ, Doney K, Sullivan KM, et al. Marrow transplant experience for children with severe aplastic anemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1994;16(1):43-9.
4. Medeiros LA, Pasquini R. Anemia aplásica adquirida e anemia de Fanconi: diretrizes brasileiras em transplante de células-tronco hematopoéticas. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010;32(supl 1):40-5.
5. Deeg HJ, Leisenring W, Storb R, Nims J, Flowers ME, Witherspoon RP, et al. Long-term outcome after marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Blood.* 1998;91(10):3637-45.
6. Gluckman E, Socie G, Devergie A, Bourdeau-Esprou H, Traigneau R, Cosset JM. Bone marrow transplantation in 107 pa-

- tients with severe aplastic anemia using cyclophosphamide and thoraco-abdominal irradiation for conditioning: long-term follow-up. *Blood*. 1991;78(9):2451-5.
7. Bacigalupo A, Brand R, Oneto R, Bruno B, Socie G, Passweg J, et al. Treatment of acquired severe aplastic anemia: bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy--The European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. *Semin Hematol*. 2000;37(1):69-80.
  8. Arranz R, Conde E, Rodriguez-Salvanes F, Pajuelo FJ, Cabrera R, Sanz MA, et al. CsA-based post-graft immunosuppression: the main factor for improving outcome of allografted patients with acquired aplastic anemia. A retrospective survey by the Spanish Group of Hematopoietic Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2002;29(3):205-11.
  9. Ades L, Mary JY, Robin M, Ferry C, Porcher R, Esperou H, et al. Long-term outcome after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Blood*. 2004;103(7):2490-7.
  10. Kim I, Yoon SS, Park S, Kim BK, Kim NK. The treatment of severe aplastic anemia: outcomes of bone marrow transplantation and immunosuppressive therapy in a single institution of Korea. *J Korean Med Sci*. 2003;18(3):365-71.
  11. Storb R, Blume KG, O'Donnell MR, Chauncey T, Forman SJ, Deeg HJ, et al. Cyclophosphamide and antithymocyte globulin to condition patients with aplastic anemia for allogeneic marrow transplantations: the experience in four centers. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2001;7(1):39-44.
  12. Sangiolo D, Storb R, Deeg HJ, Flowers MED, Martin PJ, Sandmaier BM, et al. Outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation from HLA-identical siblings for severe aplastic anemia in patients over 40 years of age. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(10):1411-8.
  13. Maury S, Bacigalupo A, Anderlini P, Aljurf M, Marsh J, Socie G, et al. Improved outcome of patients older than 30 years receiving HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation for severe acquired aplastic anemia using fludarabine-based conditioning: a comparison with conventional conditioning regimen. *Haematologica*. 2009;94(9):1312-5.
  14. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*. 1974;18(4):295-304.
  15. Champlin RE, Horowitz MM, van Bekkum DW, Camitta BM, Eifenbein GE, Gale RP, et al. Graft failure following bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: risk factors and treatment results. *Blood*. 1989;73(2):606-13.
  16. Camitta BM, Storb R, Thomas ED. Aplastic anemia (first of two parts): pathogenesis, diagnosis, treatment, and prognosis. *N Engl J Med*. 1982;306(11):645-52.
  17. Locasciulli A, Oneto R, Bacigalupo A, Socié G, Korthof E, Bekassy A, et al. Outcome of patients with acquired aplastic anemia given first line bone marrow transplantation or immunosuppressive treatment in the last decade: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2007;92(1):11-8.
  18. Barriga CF, Wietstruck PA, Becker KA, Zúñiga CP, de Besa CP, Álvarez ZM, et al. Tratamiento de anemia aplásica severa adquirida en pacientes pediátricos con inmunosupresión y trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos. [Treatment of acquired severe aplastic anemia in pediatric patients with immunosuppression and allogeneic stem cell hematopoietic transplant]. *Rev Med Chil*. 2007;135(11):1421-8.
  19. Passweg JR, Socie G, Hinterberger W, Bacigalupo A, Biggs JC, Camitta BM, et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: has outcome improved? *Blood*. 1997;90(2):858-64.
  20. Chu R, Brazauskas R, Kan F, Bashey A, Bredeson C, Camitta B, et al. Comparison of outcomes after transplantation of G-CSF-stimulated bone marrow grafts versus bone marrow or peripheral blood grafts from HLA-matched sibling donors for patients with severe aplastic anemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(7):1018-24.
  21. Ghavamzadeh A, Alimoghaddam K, Hamidieh AA, Jalili M, Bahar B, Iravani M, et al. Peripheral blood stem cell transplantation versus bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(2):S291.
  22. George B, Mathews V, Viswabandya A, Kavitha ML, Srivastava A, Chandy M. Fludarabine and cyclophosphamide based reduced intensity conditioning (RIC) regimens reduce rejection and improve outcome in Indian patients undergoing allogeneic stem cell transplantation for severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40(1):13-8.
  23. Storb R, Etzioni R, Anasetti C, Appelbaum F, Buckner CD, Bensinger W, et al. Cyclophosphamide combined with antithymocyte globulin in preparation for allogeneic marrow transplants in patients with aplastic anemia. *Blood*. 1994;84(3):941-9.
  24. Champlin RE, Perez WS, Passweg JR, Klein JP, Camitta BM, Gluckman E, et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: a randomized controlled study of conditioning regimens. *Blood*. 2007;109(10):4582-5.
  25. Champlin RE, Perez WS, Passweg J, Klein JP, Camitta BM, Gluckman E, et al. Addition of antithymocyte globulin (ATG) to cyclophosphamide (Cy) for HLA-identical sibling allogeneic bone marrow transplantation (BMT) for severe aplastic anemia (SAA): results of a randomized controlled trial. *Blood*. 2003;102(11):80a.
  26. Kapelushnik J, Or R, Slavin S, Nagler A. A fludarabine-based protocol for bone marrow transplantation in Fanconi's anemia. *Bone Marrow Transplant*. 1997;20(12):1109-10.
  27. Bacigalupo A, Locatelli F, Lanino E, Marsh J, Socie G, Maury S, et al. Fludarabine, cyclophosphamide and anti-thymocyte globulin for alternative donor transplants in acquired severe aplastic anemia: a report from the EBMT-SAA Working Party. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36(11):947-50.
  28. Kumar R, Prem S, Mahapatra M, Seth T, Chowdhary DR, Mishra P, et al. Fludarabine, cyclophosphamide and horse antithymocyte globulin conditioning regimen for allogeneic peripheral blood stem cell transplantation performed in non-HEPA filter rooms for multiply transfused patients with severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant*. 2006;37(8):745-9.
  29. Locatelli F, Zecca M, Pession A, Morreale G, Longoni D, Di Bartolomeo P, et al. The outcome of children with Fanconi anemia given hematopoietic stem cell transplantation and the influence of fludarabine in the conditioning regimen: a report from the Italian pediatric group. *Haematologica*. 2007;92(10):1381-8.
  30. Ringden O, Remberger M, Svenberg P, Svahn BM, Dahllof G, Gustafsson B, et al. Fludarabine-based disease-specific conditioning or conventional myeloablative conditioning in hematopoietic stem cell transplantation for treatment of non-malignant diseases. *Bone Marrow Transplant*. 2007;39(7):383-8.
  31. George B, Mathews V, Viswabandya A, Kavitha ML, Srivastava A, Chandy M. Fludarabine based reduced intensity conditioning regimens in children undergoing allogeneic stem cell transplantation for severe aplastic anemia. *Pediatr Transplant*. 2008;12(1):14-9.

# Características patológicas y moleculares del pseudomixoma peritoneal (ONCOLGroup)

Pathologic and molecular characteristics of pseudomyxoma peritonei (ONCOLGroup)

► Jorge Miguel Otero<sup>1-3</sup>, Fernando Arias<sup>2,4</sup>, Eduardo Londoño<sup>2,4</sup>, Paula Quintero<sup>5</sup>, Hernán Carranza<sup>1-3</sup>, Carlos Vargas<sup>1-3</sup>, Silvia Serrano<sup>3</sup>, Diana Torres<sup>3</sup>, Sabrina Carvajalino<sup>6</sup>, Henry Becerra<sup>1</sup>, Leonardo Rojas<sup>7</sup>, Carlos Iván Rodríguez<sup>5</sup>, John Jairo Granados<sup>5</sup>, Ludovic Reveiz<sup>8</sup>, Juli Katherine Rodríguez<sup>3</sup>, Andrés Felipe Cardona<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup>Grupo Oncología Clínica y Traslacional, Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

<sup>2</sup>Grupo Enfermedades del Peritoneo, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

<sup>3</sup>Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer (FICMAC); investigador asociado ONCOLGroup.

<sup>4</sup>Departamento de Cirugía, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

<sup>5</sup>Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

<sup>6</sup>Departamento de Medicina Interna, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

<sup>7</sup>Departamento de Oncología Médica, Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) (México D.F., México).

<sup>8</sup>Red Iberoamericana de la Colaboración Cochrane.

## Resumen

El pseudomixoma peritoneal (PMP) es una condición patológica pobremente entendida, caracterizada por la presencia de ascitis mucinosa relacionada a siembras peritoneales multifocales. Múltiples estudios histopatológicos que incluyeron inmunohistoquímica han sugerido que la mayoría de los PMP, si no todos los casos, derivan de adenomas mucinosos del apéndice más que de lesiones primarias del ovario. Pocos estudios que han evaluado la biología molecular y la genética del PMP se han reportado recientemente; sin embargo, estos trabajos solo han analizado un pequeño número de casos, incluyendo muestras heterogéneas de tumores mucinosos de comportamiento benigno y maligno, originados del apéndice y de los ovarios. Reportes previos han demostrado mutaciones en el KRAS y pérdidas alélicas en los cromosomas 18q, 17p, 5q y 6q, en una cantidad de casos de PMP morfológicamente uniformes que presentan afectación sincrónica del ovario y del apéndice, así como en adenomas mucinosos apendiculares y en tumores ováricos productores de moco que tienen un bajo potencial de malignidad y que no están asociados al PMP. Nuestra revisión soporta ampliamente la conclusión de que los tumores mucinosos que involucran el apéndice y los ovarios en el PMP tienen como origen clonal un solo sitio, siendo el más probable el apéndice cecal.

**Palabras clave:** molecular, genética, apéndice, ovario, pseudomixoma peritoneal.

## Abstract

Pseudomyxoma peritonei (PMP) is a poorly understood condition characterized by mucinous ascites and multifocal peritoneal mucinous tumors. Several previous histopathological and immunohistochemical studies of PMP have suggested that most, if not all, cases of PMP are derived from mucinous adenomas of the appendix rather than from primary ovarian tumors. A few studies of the molecular genetics of PMP have been recently reported. However, these studies analyzed only a small number of cases and some included a heterogeneous group of mucinous tumors, including both benign and malignant appendiceal and ovarian neoplasms. Previous reports demonstrated K-ras mutations and allelic losses of chromosomes 18q, 17p, 5q, and 6q in a substantial number of morphologically uniform cases of PMP with synchronous ovarian and appendiceal tumors as well as in appendiceal mucinous adenomas and ovarian mucinous tumors of low malignant potential unassociated with PMP. Our review strongly support the conclusion that mucinous tumors involving the appendix and ovaries in PMP are clonal and derived from a single site, most likely the appendix.

**Key words:** molecular, genetics, appendix, ovary, pseudomixoma peritonei.

### DATOS DE CONTACTO

**Correspondencia:** Jorge Miguel Otero, MD, y Andrés Felipe Cardona, MD, MS, PhD<sup>a</sup>, Grupo Oncología Clínica y Traslacional, Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia). Calle 119 N° 7-75. Teléfono: (+571) 603 0303 ext. 5227.

**Fecha de recepción:** 2 de enero del 2012. **Fecha de aprobación:** 28 de Febrero del 2012.

**Declaración de conflictos de interés:** ninguno.

## Introducción

El pseudomixoma peritoneal (PMP) es una entidad pobremente estudiada y comprendida, descrita inicialmente por Rokitansky, en 1842<sup>1</sup>. Clínicamente, se manifiesta con ascitis mucinosa relacionada con múltiples implantes tumorales peritoneales y mesentéricos (más del 60% de las lesiones tienen moco sin células malignas) que ocasionan compromiso intestinal mecánico, hernias, masas de los anexos y dolor somatovisceral<sup>2</sup>. Menos del 2% de los sujetos con PMP presentan metástasis a los ganglios linfáticos y al hígado, y cerca del 65% de los casos descritos han ocurrido en mujeres<sup>3</sup>. En promedio, la edad de presentación del PMP es de 53 años y la incidencia estimada parece estar alrededor de los 2 casos por cada 10.000 laparotomías (aproximadamente, 1 caso por millón de habitantes)<sup>4,5</sup>.

Ronnett y colaboradores describieron tres variedades histológicas que permiten determinar, en parte, el pronóstico de la enfermedad<sup>4</sup>: la adenomucinosi, la carcinomatosis mucinosa peritoneal y una forma intermedia, que comparte características de las manifestaciones benignas y malignas del síndrome<sup>4</sup>. La mayoría de los PMP provienen de adenomas mucinosos primarios del apéndice; sin embargo, se han reportado lesiones relacionadas con carcinomas del ovario e, incluso, originadas en la vía biliar, estómago, páncreas, colon, trompas uterinas, uraco, vejiga, mama y pulmón<sup>5</sup>.

A pesar de la controversia que generan las alternativas terapéuticas propuestas para el manejo del PMP<sup>6</sup>, la evidencia se inclina por apoyar la peritonectomía radical y la quimioterapia intraperitoneal como intervenciones primarias basadas en los principios que rigen el comportamiento biológico de la patología, incluyendo el patrón de diseminación local, el depósito de siembras en sitios potencialmente resecables y la biodisponibilidad de los medicamentos en la superficie celómica<sup>7</sup>.

Debido a las restricciones para la realización de la peritonectomía más la administración de la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, seguida de quimioterapia regional y sistémica (técnica de Sugarbaker), dos estudios integrativos valoraron la información publicada hasta el 2004<sup>8,9</sup>. Ambos encontraron que la supervivencia global (SG) a dos años para los sujetos con adenomucinosi tratados con citorreducción más quimioterapia intraperitoneal hipertérmica fue del 86%; del 50% para los que tenían carcinomatosis mucinosa

peritoneal y del 30% para aquellos manejados con cirugía convencional (debulking).

La morbilidad promedio de la terapia combinada fue del 26%, y la SG a los 5 y 10 años para esta intervención estuvo entre el 75% y 86%, y el 60% y 68%, respectivamente<sup>8,9</sup>. Esta información generó interés en un grupo multidisciplinario de miembros de la Fundación Santa Fe de Bogotá, que emprendió el proyecto de desarrollar estrategias integrales para el diagnóstico y tratamiento de las neoplasias que comprometen el peritoneo. Luego de completar más de 45 intervenciones exitosas, se halló que en el 75% de los casos se logró realizar una citorreducción completa; la mediana para el tiempo quirúrgico, la estancia en UCI, la duración del soporte nutricional y el período de estancia hospitalaria fueron de 12,5 horas, 11,4 días, 13,8 días y 29,1 días, respectivamente. Un paciente falleció seis meses después del procedimiento por múltiples complicaciones asociadas a este, y la morbilidad mayor estuvo relacionada con la presentación de eventos tromboembólicos (41%), bacteremia vinculada con la colocación de catéter (29%), fístulas (29%) y nefrotoxicidad transitoria (25%). Tras recopilar dicha información y valorar la biología del PMP, el Grupo de Enfermedades del Peritoneo presenta un análisis detallado del comportamiento biológico y patológico de tal enfermedad.

### Formato utilizado para la búsqueda de información

La información consignada en esta revisión fue extraída a partir de búsquedas de la literatura médica practicadas en las bases de datos Medline, Biosis y Embase, desde 1966, 1994 y 1974, respectivamente, hasta el 1º de diciembre del 2011, usando la plataforma OVID (Ovid Technologies Inc. US) y múltiples términos clave. Se diseñaron estrategias adicionales para las bases de datos Lilacs y Cinhal usando criterios similares; también, se recopilaron las referencias más representativas encontradas en congresos de la American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Society of Medical Oncology (ESMO) y American Society of Peritoneal Surface Malignancies. Además, algunos datos obtenidos del motor general Google.

### Características histopatológicas del PMP

La mayoría de los PMP provienen de neoplasias mucinosas primarias del apéndice (65%), que se

acompañan en el 40% de los casos de masas ováricas<sup>10</sup>. La adenomucinosi se caracteriza por lesiones adherentes no invasoras, constituidas en parte por epitelio benigno, que ocasiona una reacción con fibrosis hialina multifocal, la cual usualmente presenta buen pronóstico. Por el contrario, la carcinomatosis mucinosa peritoneal tiene lesiones invasoras con atipias celulares, complejidad arquitectónica y estructural, y masas con histología bien, moderada o pobremente diferenciada; entre estas dos, se encuentra una forma intermedia<sup>2</sup>.

En 1940, Woodruff y McDonald clasificaron los tumores quísticos derivados del apéndice en mucocelos benignos y cistadenocarcinomas grado I, este último en presencia de formaciones papilares en la membrana mucosa. No obstante, en 1960, dicha terminología se modificó por la de cistadenomas mucinosos o adenomas vellosos del apéndice. Posteriormente, Carr y colaboradores sintetizaron la terminología en tres grandes subgrupos derivados del análisis de 184 tumores: los adenomas correspondientes a lesiones displásicas sin compromiso de la muscular de la mucosa en presencia de mucina que diseca la pared hasta este punto; los tumores mucinosos con potencial de malignidad incierto debido a la dificultad para clasificar el epitelio mucinoso bien diferenciado que compromete toda la pared con la presencia de mucina en este espacio o fuera del apéndice, lo que implica una pérdida de la integridad de la muscular de la mucosa; y, por último, los adenocarcinomas constituidos por células neoplásicas con evidente proliferación y capacidad de invasión<sup>11,12</sup>.

Con la evolución de la patología, Misdráji y Pai propusieron modificaciones a la clasificación acuñada por Carr y colaboradores, incluyendo, para el adenoma, la presencia de un epitelio columnar estratificado con células globosas que poseen atipia leve o moderada, escasas mitosis de células normales sin invasión al estroma ni extensión extraapendicular; no obstante, para este escenario, está permitida la presencia de ascitis mucinosa acelular. Para el caso de los tumores mucinosos con potencial de malignidad incierto, se incluyó el compromiso del margen proximal y la aparición de mucina en el trayecto de la pared del apéndice sin invasión. En las neoplasias mucinosas de bajo grado de malignidad, se permitió encontrar células tumorales en los implantes peritoneales, característica que comparte con el adenocarcinoma, que puede clasificarse como mucinoso, de patrón intestinal y con células en anillo de sello<sup>13-15</sup>.

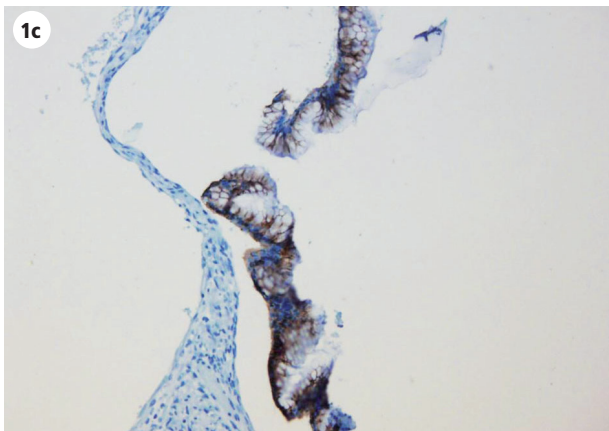
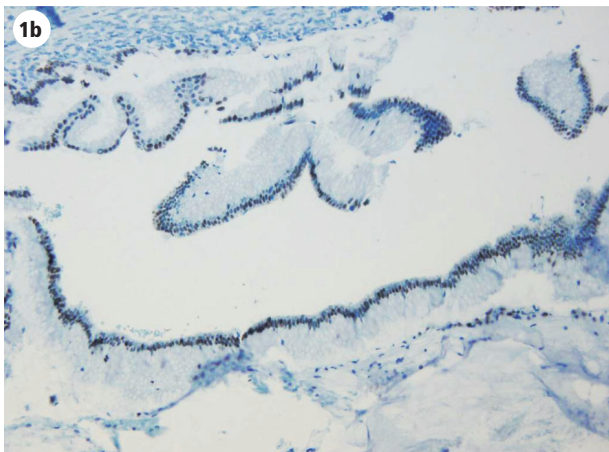
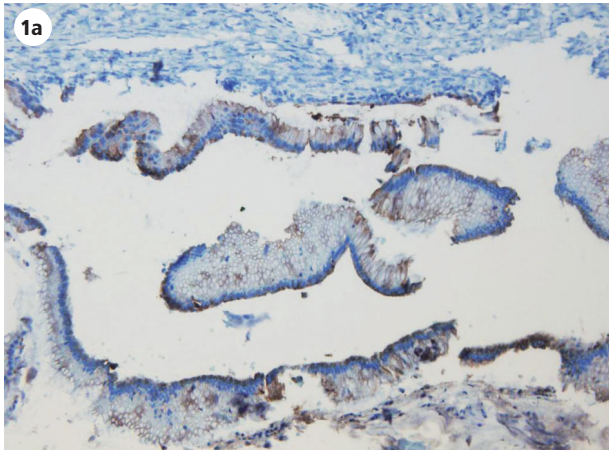
La naturaleza y clasificación del PMP fue hecha por Ronnett y colaboradores a partir del estudio de 109 casos, comprendiendo la adenomucinosi, una variedad híbrida y la carcinomatosis mucinosa peritoneal. Macroscópica y microscópicamente las células presentes en la adenomucinosi tienen una baja capacidad de penetrar la pared del intestino, y el epitelio productor de moco tiende a acumularse en la región subdiafragmática derecha, en la gotera parietocólica izquierda, sobre el omento mayor y en la pelvis. En la carcinomatosis mucinosa peritoneal es frecuente hallar células abundantes, epitelio en proliferación, formaciones glandulares en nidos y marcada atipia citológica. Por definición, este subtipo se asocia con menor frecuencia al PMP, aunque genera mucina hasta en el 50% de los casos<sup>16</sup>.

De forma constitutiva, los PMP expresan citoqueratinas (CK7 y CK20), antígeno carcinoembrionario (ACE), CDX2 (Home Box Transcription Factor-2), mucinas (MUC-2 y MUC-5AC) y CD44; en menor proporción se puede observar aumento de la N/E-caderina, vimentina y de otros marcadores relacionados con la transición epitelio-mesenquimal<sup>10</sup>.

La CK20 es una proteína codificada por el gen KRT20 que pertenece a las citoqueratinas tipo I relacionadas con los filamentos intermedios localizados en el citoplasma de las células epiteliales de la mucosa gástrica e intestinal; varios estudios han documentado que la expresión de la CK20 se asocia con la supervivencia global y libre de progresión (SLP) en los pacientes con PMP tratados con el procedimiento de Sugarbaker, siendo superior para aquellos con un aumento significativo en la cantidad proteica<sup>17,18</sup>. La CK7 es una proteína básica de 54 KDa que se expresa en los epitelios glandulares y transicionales. En general, no está presente en las células derivadas del apéndice y solo se encuentra en el 20% al 30% de los PMP, donde muestra una inmunorreactividad heterogénea y débil<sup>13</sup>.

La proteína CDX2 es codificada por el gen que lleva el mismo nombre y juega un papel esencial en la proliferación y diferenciación de las células del epitelio intestinal<sup>19</sup>. Su expresión se ha asociado con el pronóstico del cáncer gástrico, originado en la vía biliar y a nivel colorrectal; se considera un marcador sensible y específico para las células epiteliales intestinales y su contraparte tumoral. La CDX2 se expresa en el 76% al 100% de los adenocarcinomas primarios del intestino delgado y de origen colorrectal, incluyendo el apéndice

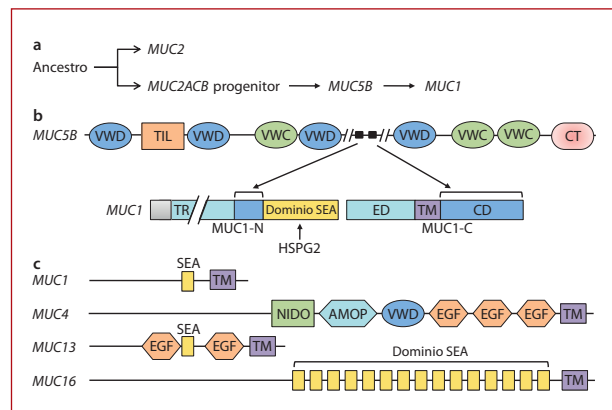
y, con menor intensidad, el adenocarcinoma sinonasal de tipo intestinal, algunos primarios pulmonares con diferenciación entérica, carcinoma de vejiga, entre ellos el uraco, y algunos tumores derivados del ovario. La gran mayoría de los PMP presenta una fuerte expresión de CDX2 que sigue un patrón nuclear uniforme y se correlaciona con la supervivencia global (figura 1)<sup>19</sup>.



**Figura 1.** Inmunohistoquímica en un paciente con PMP. a) Citoqueratinas. b) MUC y c) CDX2.

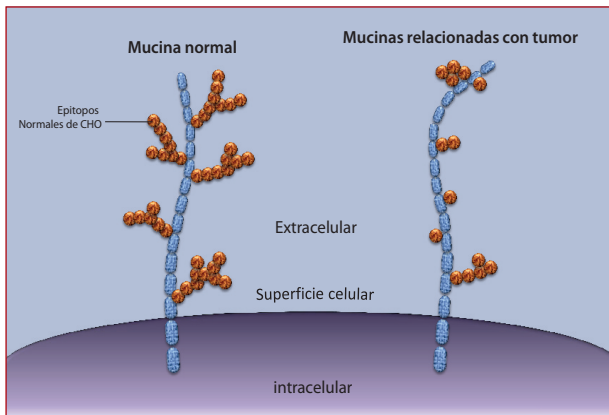
Este marcador no permite diferenciar los subtipos de PMP, pero sí su origen, dado que solo es positivo en el 6% de los casos en los que se considera posible un principio anexial.

Las mucinas son proteínas de alto peso molecular que presentan áreas glicosiladas y se clasifican en tres categorías: aquellas que forman geles y protegen la superficie epitelial de diversos órganos en el cuerpo; las que son secretadas y no forman geles; y las que se unen a membranas. En general, son viscosas, elásticas y responden a las propiedades reológicas de las mucosas normales. Los genes encargados de su transcripción son altamente polimórficos y responden a cinco mucinas del primer grupo (MUC2, MUC5AC, MUC5B, MUC6 y MUC19), tres del segundo (MUC7, MUC8 y MUC9) y 10 del último (MUC1, MUC3A, MUC3B, MUC4, MUC11, MUC12, MUC13, MUC16, MUC17 y MUC20) (figura 2). La expresión de los genes que codifican las mucinas es disímil para cada órgano, sin embargo, en el PMP se han encontrado altos niveles de MUC2, MUC5AC, MUC5B, sialoproteínas y sulfomucinas que contribuyen con la viscosidad y la presentación de atipias<sup>20</sup>. La figura 3 muestra los caracteres estructurales anormales de las mucinas relacionadas con el tumor, en especial en sus epítomos de carbohidrato, y la figura 4, la función génica de estas, que modifica en la célula secretora la concentración de NF- $\kappa$ B, STAT1, STAT3 y Wnt/ $\beta$ -catenina.

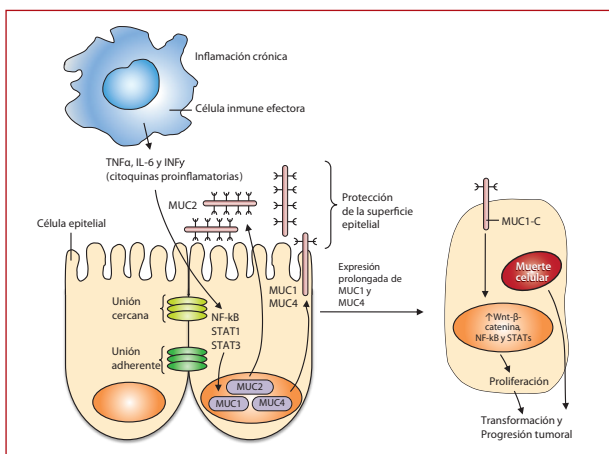


**Fuente:** reproducido y modificado con autorización de Nature Reviews in Cancer (Kufe DW. Mucins in cancer: function, prognosis and therapy. Nat Rev Cancer 2009;9(12):874-85).

**Figura 2. Evolución y papel de las mucinas en cáncer.** a) Históricamente, las mucinas se han clasificado de acuerdo con una estructura biofísica común basada en la glicosilación de prolina, treonina y serina en el dominio PTS. Sin embargo, se prevé que las mucinas MUC5AC y MUC5B evolucionaron de un ancestro común denominado MUC5ACB, que proviene del progenitor génico MUC2. Como evento final, la MUC1 emerge en parte de MUC5B. b) El dominio citoplásmico de MUC1 está relacionado con la inducción de la transformación celular y es regulado por MUC5B. c) En contraste con las secuencias derivadas de MUC5B, el dominio SEA de MUC1 emerge a partir del proteoglicano 2 de la heparin-sulfato, un inductor de crecimiento tumoral.



**Figura 3.** Diferencias entre la mucina normal y la relacionada con PMP.



**Figura 4.** Función de los genes relacionados con la expresión de mucinas.

La proteína codificada por el gen MUC2 (oligomeric mucus/gel-forming MUC2 protein), localizado en el cromosoma 11p15.5, se considera específica de las células caliciales del intestino delgado y del colon. La expresión proteica elevada constituye un marcador que confirma el origen intestinal del PMP, y su presencia en el moco descarta la procedencia anexial de la enfermedad. De igual forma, aumenta en las variedades más agresivas, permitiendo discriminar la adenomucinosi de la carcinomatosis mucinosa en más del 50% de los casos. O’Connell y colaboradores demostraron que la enfermedad clínicamente evidente tiene una mayor posibilidad de ser positiva para MUC2 y que esta se correlaciona con la SG sin afectar la SLP<sup>17,18,21</sup>.

La proteína MUC5AC (oligomeric mucus/gel-forming mucin 5AC) es codificada por un gen que se encuentra en el cromosoma 11p15.5 y se produce regularmente en las células caliciales del estómago y del pulmón. La expresión de este elemento no es propia del apéndice, aunque con relativa frecuencia es positiva

en el PMP<sup>20</sup>; en estado fisiológico, la expresión de MUC5AC favorece la producción de una capa de moco viscoso y elástico que protege del daño a los epitelios intracavitarios. La MUC5B es una mucina de gran peso molecular y altamente glicosilada que contribuye con la lubricación y con la propiedad viscoelástica de la saliva y del moco cervical; está constituida en un 15% por una fracción proteica, en un 75% por carbohidratos y en un 5% por sulfatos. Reportes ocasionales han descrito la positividad de la proteína MUC5B en el PMP de origen apendicular, hallazgo que explica la ausencia de solubilidad en el moco de algunos pacientes<sup>20</sup>. La mucina 1 (polymorphic epithelial mucin) se sobreexpresa en las neoplasias derivadas del colon y parece tener alguna propiedad inmunológica local. Ferreira y colaboradores encontraron que hasta el 67% de los PMP tiene cierto grado de expresión de este elemento, evento que no se asocia con los desenlaces primarios<sup>18</sup>.

### Biología molecular del PMP

Teixeira y colaboradores reportaron el cariotipo de un PMP originado en un tumor ovárico mucinoso de bajo grado, descubriendo algunos clones con pseudoploidías  $-46,XX,del(1)(p21p31),t(2;6)(q35;p21)-$ ; al comparar los resultados de este genotipo con los hallados en los tumores secundarios del apéndice, la única semejanza es la intervención de la banda 6p21, lo que sugiere que esta región puede ser la responsable del desarrollo primario de la enfermedad<sup>22</sup>. Sugarbaker y colaboradores encontraron algunas mutaciones en el oncogén RAS encargado de controlar señales corriente abajo que influyen sobre la proliferación y diferenciación celular además de la apoptosis. Para confirmar este hallazgo, Shih caracterizó la secuencia del KRAS en un par de gemelos que presentaban PMP, evidenciando en los dos mutaciones puntuales en el codón 12; en el primero, una transversión (GGT [gly] → GTT [val]) responsable de generar la proteína KRAS que no responde a la inactivación vía GAP por ausencia del dominio G que contiene la subunidad  $\alpha$ , evento que propicia que la proteína permanezca activa. Estos resultados son consistentes con otros estudios que han encontrado cambios en el RAS en más de dos terceras partes de los pacientes con adenomucinosi y la variante híbrida<sup>23,24</sup>.

Dentro de la recopilación de Sherer y colaboradores, se incluyó un estudio que evaluó la pérdida de heterocigidad para microsatélites polimórficos situados en



nueve regiones genómicas (1p, 3p, 5q, 7q, 9p, 9q, 10q, 17p y 18q) cercanas a genes supresores relacionados con el desarrollo del carcinoma colorrectal. Se realizó un análisis conjunto de los seis genes con mayor asociación además del KRAS, con la intención de calcular la tasa fraccional de mutaciones (FMR) definida como el número de marcadores tumorales, dividida entre el valor total de alteraciones informativas. Cuando se encontró un FMR menor a 0.25 la enfermedad se consideró de bajo grado, entre 0.25 y 0.5 representó un grado intermedio, y mayor de 0.5 indicó un alto grado. Este modelo fue capaz de definir el pronóstico diferencial entre la adenomucinosi y la carcinomatosis mucinosa peritoneal, consiguiendo discriminar los sujetos que se benefician de una cirugía citoreductiva agresiva seguida de quimioterapia. La genética también permite determinar el origen más probable de la lesión, dado que las alteraciones en el KRAS y la pérdida de heterocigocidad para 5q son eventos comunes en los PMP iniciados en el apéndice cecal<sup>5</sup>.

El APC (adenomatous polyposis coli) es un gen supresor de tumores localizado en el brazo largo del cromosoma 5, cuyas proteínas juegan un papel importante en diversos procesos celulares que determinan la división y el desarrollo. Se ha demostrado que la pérdida de heterocigocidad del APC está involucrada en la génesis de algunos, pero no de todos, adenomas del apéndice. Chuaqui y colaboradores establecieron la relación entre la proliferación sincrónica de adenomas mucinosos del apéndice y del ovario, analizando los microsatélites de tres cromosomas (17q 12-23, 3p 25-26 y 5q 21-22). La región 17q 12-23 también se ha involucrado con el origen del síndrome de cáncer familiar seno-ovario y la pérdida de heterocigocidad en este locus se ha encontrado en carcinomas de ovario esporádicos. De esta forma, los tumores ováricos suelen relacionarse con cambios genéticos en 17q; mientras que los eventos en 3p y 5q se asocian con neoplasias del apéndice<sup>24</sup>.

La habilidad para diferenciar un tumor primario del ovario o del apéndice cecal podría llegar a ser crítica para definir el pronóstico y tratamiento; es por esto por lo que Colleen y colaboradores demostraron que los tumores mucinosos del apéndice presentan menos pérdidas alélicas en contraposición con sus homólogos ováricos, hallazgo que sugiere que el genoma de las neoplasias apendiculares es más estable<sup>25</sup>. Además,

al evaluar el genoma completo de estos tumores, se identificó pérdida de heterocigocidad en cinco locus localizados en los cromosomas 1q31.2-31.3, 6p21.1, 9p22.1, 6q21 y Xp11.4, que fueron completamente diferentes a los documentados en los tumores productores de moco provenientes del ovario. Esta condición soporta la divergencia en el origen de las dos neoplasias.

Por el contrario, Szych sostiene un origen común tras valorar diversos marcadores en mujeres con PMP que tenían lesiones sincrónicas en el ovario y en el apéndice, en comparación con neoplasias de otros linajes que permitieran establecer la monoclonalidad del PMP. Dentro de los puntos estudiados, se incluyeron las mutaciones en el KRAS y los cambios en la heterocigocidad en 5q, 6q, 17p y 18q. En general, estos análisis favorecen la hipótesis de que el PMP se origina en un adenoma mucinoso del apéndice que se dispersa a otros sitios dentro de la cavidad celómica, y de que, en algunos casos, la heterogeneidad del tumor puede responder al origen multifocal o a los cambios propios de la progresión metastásica.

Otro estudio similar que valoró la expresión de los genes MUC2 y MUC5AC documentó que el segundo de estos resulta positivo para todos los tumores mucinosos del apéndice, del ovario y del PMP, mientras que el MUC2 solo es reactivo en las neoplasias apendiculares asociadas al PMP. La activación de los dos marcadores es propia de las células caliciformes del apéndice, mientras que el mesotelio ovárico expresa únicamente MUC5AC; diversos estudios han propuesto que el MUC2 sea uno de los marcadores primarios del PMP, debido a que usualmente está más glicosilado, lo que hace que el moco se expanda con mayor facilidad, proporcionando además la apariencia gelatinosa típica del PMP. Esta proteína representa un blanco terapéutico potencial, puesto que podría inhibirse farmacológicamente o a través de anticuerpos monoclonales tipo siRNA<sup>21,26-31</sup>.

Otras proteínas estudiadas como marcadores potenciales del PMP son la familia Reg, que se encuentra en el cromosoma 2p12 y que pertenece a los canales dependientes de calcio o lectinas tipo C. Sus genes primarios se han implicado funcionalmente en diversas vías relacionadas con el crecimiento celular y el control de la apoptosis, así como en reactantes de fase aguda y coestimulantes para la reparación de la mucosa gastrointestinal. Heiskala y colaboradores identificaron,

clonaron y caracterizaron la proteína Reg-like (RELP), cuyo gen está situado en el cromosoma 12. Este elemento tiene como función principal mediar como ligando para receptores que intervengan señales paracrinias en las células secretoras del colon. En los PMP, la proteína RELP está sobreexpresada, al igual que en los adenomas mucinosos del apéndice. Hallazgo que coexiste con la elevación de MUC5AC y MUC2.

## Conclusiones

Es importante considerar que existen pocos estudios que relacionen la genética de los adenomas mucinosos del apéndice y el PMP; sin embargo, esta recopilación permite concluir que el pseudomixoma es producto

en la mayoría de los casos, si no en todos, de tumores mucinosos apendiculares, siendo el ovario un lugar secundario para su diseminación. Además, la literatura encontró que la mayoría de los genes alterados en el PMP son supresores de tumor, como el KRAS, que suscita una gran proporción de las neoplasias del colon y del recto. A pesar de que la tipificación molecular es una herramienta útil con aplicabilidad creciente en la oncología, aún tenemos limitaciones para discernir el pronóstico del PMP; en el futuro, esperamos contar con alternativas terapéuticas diferentes a la citorreducción quirúrgica más la quimioterapia intraperitoneal hiper-térmica que contemplen el uso de fármacos dirigidos a inhibir la proteína MUC2 y a regular la vía de señalización del KRAS.

## Referencias

1. Werth R. Klinische und anatomische Untersuchungen zur Lehre von den bauchgeschwulsten und der laparotomie. Arch Gynecol Obstet. 1884;24:100-18.
2. Galani E, Marx GM, Steer CB, Culora G, Harper PG. Pseudomyxoma peritonei: the 'controversial' disease. Int J Gynecol Cancer. 2003;13(4):413-8.
3. Sugarbaker PH. New standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei syndrome? Lancet Oncol. 2006;7(1):69-76.
4. Ronnett BM, Zahn CM, Kurman RJ, Kass ME, Sugarbaker PH, Shmookler BM. Disseminated peritoneal adenomucinosis and peritoneal mucinous carcinomatosis. A clinicopathologic analysis of 109 cases with emphasis on distinguishing pathologic features, site of origin, prognosis, and relationship to "pseudomyxoma peritonei". Am J Surg Pathol. 1995;19(12):1390-408.
5. Sherer DM, Abulafia O, Eliakim R. Pseudomyxoma peritonei. a review of current literature. Gynecol Obstet Invest. 2001;51(2):73-80.
6. Lo NS, Sarr MG. Mucinous cystadenocarcinoma of the appendix. The controversy persists: a review. Hepatogastroenterology. 2003;50(50):432-7.
7. Sugarbaker PH. Cytoreductive surgery and peri-operative intraperitoneal chemotherapy as a curative approach to pseudomyxoma peritonei syndrome. Eur J Surg Oncol. 2001;27(3):239-43.
8. Bryant AJ, Clegg M, Sidhu K, Brodin H, Royle P, Davidson P. Systematic review of the Sugarbaker procedure for pseudomyxoma peritonei. Br J Surg. 2005;92(2):153-8.
9. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Complete cytoreduction for pseudomyxoma peritonei (Sugarbaker technique). Disponible en: <www.nice.org.uk/IP079overview> (consulta del 15 de enero de 2010).
10. Sugarbaker PH. The natural history, gross pathology, and histopathology of appendiceal epithelial neoplasms. Eur J Surg Oncol. 2006;32(6):644-7.
11. Woodruff R, McDonald JR. Benign and malignant cystic tumors of the appendix. Surg Gynecol Obstet. 1940;71:750-5.
12. Carr NJ, McCarthy WF, Sobin LH. Epithelial noncarcinoid tumors and tumor-like lesions of the appendix. A clinicopathologic study of 184 patients with a multivariate analysis of prognostic factors. Cancer. 1995;75(3):757-768.
13. Pai RK, Longacre TA. Appendiceal mucinous tumors and pseudomyxoma peritonei: histologic features, diagnostic problems, and proposed classification. Adv Anat Pathol. 2005;12(6):291-311.
14. Misdraji J, Yantiss RK, Graeme-Cook FM, Balis UJ, Young RH. Appendiceal mucinous neoplasms: a clinicopathologic analysis of 107 cases. Am J Surg Pathol. 2003;27(8):1089-103.
15. Misdraji J. Appendiceal mucinous neoplasms. controversial issues. Arch Pathol Lab Med. 2010;134(6):864-70.
16. Ronnett BM, Shmookler BM, Sugarbaker PH, Kurman RJ. Pseudomyxoma peritonei: new concepts in diagnosis, origin, nomenclature, and relationship to mucinous borderline (low malignant potential) tumors of the ovary. Anat Pathol. 1997;2:197-226.
17. Baratti D, Kusamura S, Nonaka D, Cabras AD, Laterza B, Deraco M. Pseudomyxoma peritonei: biological features are the dominant prognostic determinants after complete cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Ann Surg. 2009;249(2):243-9.
18. Ferreira CR, Carvalho JP, Soares FA, Siqueira SA, Carvalho FM. Mucinous ovarian tumors associated with pseudomyxoma peritonei of adenomucinosis type: immunohistochemical evidence that they are secondary tumors. Int J Gynecol Cancer. 2008;18(1):59-65.
19. Nonaka D, Kusamura S, Baratti D, Casali P, Younan R, Deraco M. CDX-2 expression in pseudomyxoma peritonei: a clinicopathological study of 42 cases. Histopathology. 2006;49(4):381-7.
20. Mall AS, Chirwa N, Govender D, Lotz Z, Tyler M, Rodrigues J, et al. MUC2, MUC5AC and MUC5B in the mucus of a patient with pseudomyxoma peritonei: biochemical and immunohistochemical study. Pathol Int. 2007;57(8):537-47.

21. O'Connell JT, Tomlinson JS, Roberts AA, McGonigle KF, Barsky SH. Pseudomyxoma peritonei is a disease of MUC2-expressing goblet cells. *Am J Pathol.* 2002;161(2):551-64.
22. Teixeira MR, Qvist H, Giercksky KE, Bøhler PJ, Heim S. Cytogenetic analysis of several pseudomyxoma peritonei lesions originating from a mucinous cystadenoma of the appendix. *Cancer Genet Cytogenet.* 1997;93(2):157-9.
23. Shih IM, Yan H, Speyrer D, Shmookler BM, Sugarbaker PH, Ronnett BM. Molecular genetic analysis of appendiceal mucinous adenomas in identical twins, including one with pseudomyxoma peritonei. *Am J Surg Pathol.* 2001;25(8):1095-9.
24. Chuaqui RF, Zhuang Z, Emmert-Buck MR, Bryant BR, Nogales F, Tavassoli FA, et al. Genetic analysis of synchronous mucinous tumors of the ovary and appendix. *Hum Pathol.* 1996;27(2):165-71.
25. Feltmate CM, Lee KR, Johnson M, Schorge JO, Wong KK, Hao K, et al. Whole-genome allelotyping identified distinct loss-of-heterozygosity patterns in mucinous ovarian and appendiceal carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2005;11(21):7651-7.
26. Szych C, Staebler A, Connolly DC, Wu R, Cho KR, Ronnett BM. Molecular genetic evidence supporting the clonality and appendiceal origin of pseudomyxoma peritonei in women. *Am J Pathol.* 1999;154(6):1849-55.
27. O'Connell JT, Hacker CM, Barsky SH. MUC2 is a molecular marker for pseudomyxoma peritonei. *Mod Pathol.* 2002;15(9):958-72.
28. Ye Y, Nawaz Z, Loggie BW. Small interfering RNA (siRNA) directed against MUC2 mucin inhibits tumor growth in nude mice xenograft model of human colon cancer. *ASCO GI 2006 (abstract 308).*
29. Loggie B, Silva E, Nawaz Z, Gatalica Z, Ella G. Inhibition of Mucin2 production: implications for treatment of pseudomyxoma peritonei. *ASCO GI 2004 (abstract 200).*
30. Bu X, Li N, Tian X, Huang P. Gamma-secretase inhibitor, a potential target therapy for MUC2-positive colorectal carcinoma. *Neoplasma.* 2011;58(4):343-7.
31. Chang MS, Byeon SJ, Yoon SO, Kim BH, Lee HS, Kang GH, et al. Leptin, MUC2 and mTOR in appendiceal mucinous neoplasms. *Pathobiology.* 2012;79(1):45-53.
32. Heiskala K, Giles-Komar J, Heiskala M, Andersson LC. High expression of RELP (Reg IV) in neoplastic goblet cells of appendiceal mucinous cystadenoma and pseudomyxoma peritoneo. *Virchows Arch.* 2006;448(3):295-300.

# A friendly approach to personalized treatment in lung adenocarcinoma

Aproximación amistosa al tratamiento personalizado del adenocarcinoma de pulmón

► Rafael Rosell<sup>1,2</sup>, Andrés Felipe Cardona<sup>3,4</sup>, Rosario García Campelo<sup>5</sup>, Margarita Majem<sup>6</sup>, Enric Carcereny<sup>1</sup>, Santiago Viteri<sup>2</sup>, Amaya Gascó<sup>2</sup>, Cristina Buges<sup>1</sup>, Mariacarmela Santarpia<sup>7</sup>, Jia Wei<sup>8</sup>, Bartomeu Massutí<sup>9</sup>, Carlota Costa<sup>1</sup>, Miguel Ángel Molina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Catalan Institute of Oncology, Hospital Germans Trias i Pujol (Badalona, Spain).

<sup>2</sup>Pangaea Biotech, USP Dexeus University Institut (Barcelona, Spain).

<sup>3</sup>Clinical and Translational Oncology Group, Institute of Oncology, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

<sup>4</sup>Foundation for Clinical and Applied Cancer Research (Ficmac); associated researcher ONCOLGroup.

<sup>5</sup>Hospital Juan Canalejo (La Coruña, Spain).

<sup>6</sup>Medical Oncology Department, Hospital San Pau (Barcelona, Spain).

<sup>7</sup>Medical Oncology Department, University of Messina, Via Consolare Valeria (Messina, Italy).

<sup>8</sup>Comprehensive Cancer Centre of Drum Tower Hospital, Medical School of Nanjing University, Clinical Cancer Institute of Nanjing University (Nanjing, China).

<sup>9</sup>Hospital General Universitario de Alicante (Alicante, Spain).

## Resumen

El cáncer de pulmón es una enfermedad letal que en la mayoría de los casos se diagnostica en estado avanzado. En los adenocarcinomas se han identificado mutaciones conductoras en el dominio tirosina quinasa del receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR), especialmente en los nunca fumadores donde se han reportado entre el 20% y 60%. El tratamiento con inhibidores del EGFR (erlotinib o gefitinib) alcanza una respuesta global del 70% y una supervivencia libre de progresión (SLP) que oscila entre 9 y 13 meses, aunque algunos logran remisiones más prolongadas. También se ha identificado una mutación secundaria (T790M) que se relaciona con la resistencia adquirida, no obstante, puede estar presente de forma basal lo que podría indicar una enfermedad genéticamente distinta. Adicionalmente, se han descrito algunos modificadores génicos como el BRCA1 y los componentes de la vía de señalización del NFκB que podrían modular y predecir la respuesta a los inhibidores del EGFR. Un nuevo campo de investigación se abre para los genes que actúan como reguladores negativos de la expresión del BRCA1 lo que permitirá perfeccionar el modelo predictivo basado en la expresión del mRNA del BRCA1. Aunque todavía no existe ninguna experiencia con la rebiopsia rutinaria al momento de la progresión clínica, esta intervención está garantizada para la mayoría de los pacientes con mutaciones del EGFR ya que es posible identificar múltiples cambios genéticos que pueden conducir a enfoques terapéuticos innovadores.

**Palabras clave:** cáncer de pulmón de célula no pequeña, genotipo, tirosina quinasa, adenocarcinoma, tratamiento.

## Abstract

Lung cancer is a lethal disease with most cases already disseminated at time of diagnosis. Driver mutations in the epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase (TK) domain have been identified in lung adenocarcinomas, mostly in never smokers with frequencies ranging from 20-60% in this group. Treatment with EGFR TK inhibitors (TKIs) (gefitinib or erlotinib) achieves 70% responses with progression-free survival (PFS) of 9-13 months, though there are subgroups of patients with long lasting remissions. Further evaluable is the presence of a second mutation: T790M, identified as an acquired resistance mutation, can be initially present, possibly indicating a genetically distinct disease. Also, genetic modifiers including BRCA1 and components of the NFκB pathway predict response to EGFR TKIs. A novel field of research is several genes which act as downregulators of BRCA1 expression, therefore permitting the predictive model based on BRCA1 mRNA expression to be further refined. Although there is not yet any experience, re-biopsies at time of clinical progression are warranted in the majority of patients with EGFR mutations since several genetic changes can be identified which can lead to innovative therapeutic approaches.

**Key words:** non-small cell lung cancer, genotype, tyrosine kinases, adenocarcinoma, therapy.

### DATOS DE CONTACTO

Correspondence: Rafael Rosell, MD PhD, Medical Oncology Service, Catalan Institute of Oncology, Hospital Germans Trias i Pujol (Badalona, Spain).

Phone: +3493 497 8925; e-mail: rrosell@iconcologia.net

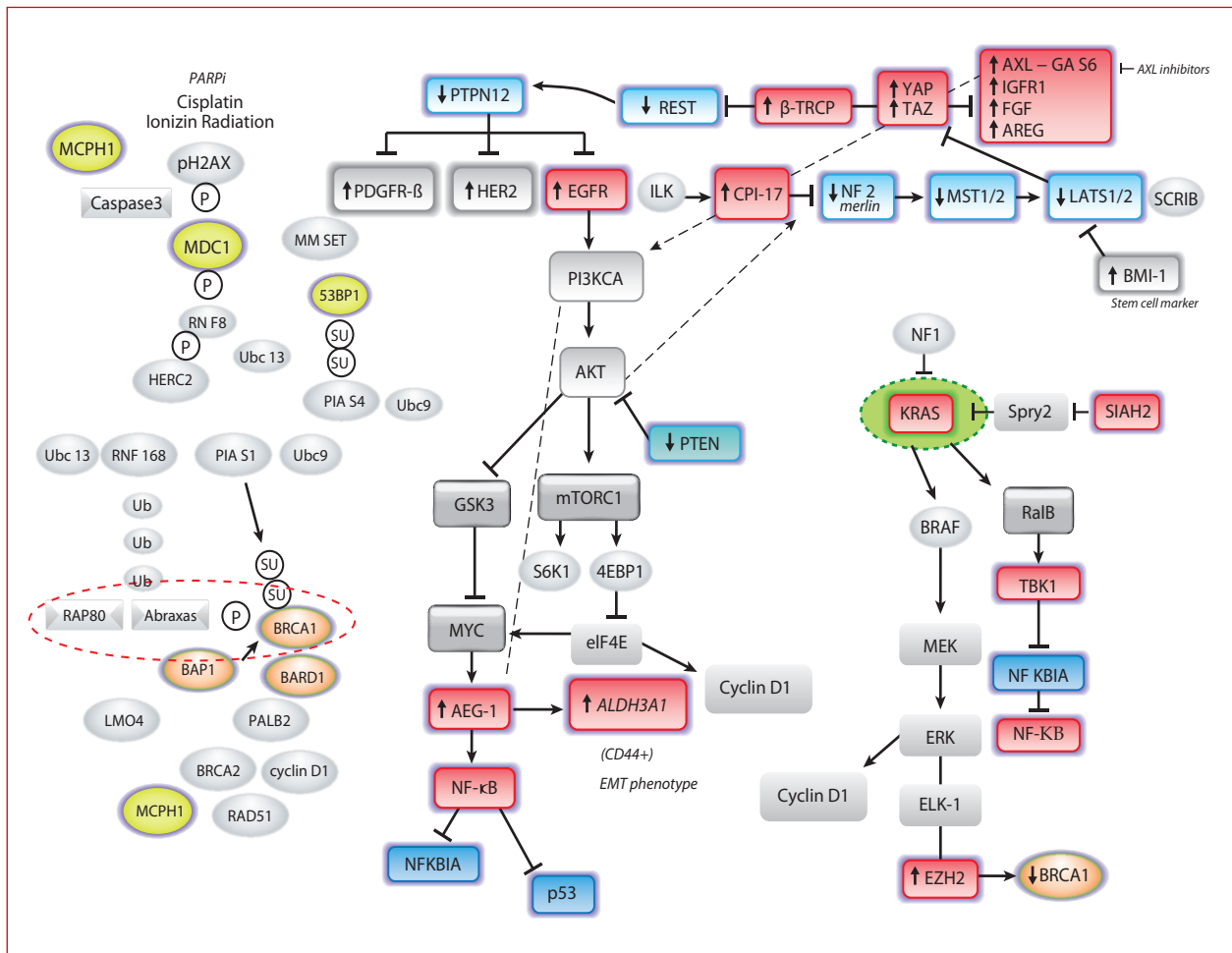
Conflict of interest: none.

Received: January 15, 2012. Approved: February 28, 2012.

## Introduction

Lung cancer was the most commonly diagnosed and lethal cancer among males in 2008. Among females it was the fourth most frequently diagnosed cancer and the second leading cause of cancer death<sup>1</sup>. The lung cancer toll was 13% (1.6 million) of total cases and 18% (1.4 million) of deaths in 2008. Despite lower prevalence of smoking among Chinese females (less than 4%), this group has higher lung cancer rates (21.3 cases per 100,000 females) than those in certain European countries such as Germany (16.4) and Italy (11.4), with a smoking prevalence of 20% (reviewed in reference 1). Most of the worldwide lung cancer burden could be avoided by applying efficient tobacco control interventions<sup>1</sup>. The effect on mortality of screening for lung cancer has been reported by the National Lung Screening Trial (NLST), comparing screening with low dose spiral computed tomography (CT) with chest

radiograph demonstrating a relative reduction of 20% in lung cancer mortality in former and current heavy smokers who underwent CT screening<sup>2</sup>. According to the study results, in a hypothetical population of 1000 healthy former or current heavy smokers, screening with low-dose CT would avert five deaths, three of which due to lung cancer. However, CT screening would also result in 231 people with at least one false positive result, 22 additional invasive procedures, 28 additional surgeries and 6 nonfatal complications resulting from these procedures<sup>3</sup>. The relative rate of overdiagnosis in this study has been estimated to be close to 25%<sup>4</sup> and the total extra screening costs to avert one death from lung cancer could be around \$725,000<sup>5</sup>. An additional study of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) also showed no benefit in terms of reducing lung cancer mortality through annual screening with chest radiograph over a 4 year period in comparison with usual care<sup>6</sup>.



**Figure 1.** Restoration of erlotinib sensitivity in cells which expressed EGFR deletion 19.

### EGFR mutation driven lung cancer, a heterogeneous disease – the relevance of genetic modifiers

The first evidence that lung cancer driven by EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) mutations is a heterogeneous disease stems from the fact that the median PFS of 14 months<sup>7</sup> in erlotinib treated patients was split into three subgroups according to BRCA1 mRNA expression of the original pre-treatment tumor biopsies: in patients with low BRCA1 expression, the lowest tercile, median PFS was 27 months, while for those with intermediate BRCA1 expression levels it was 18 months and decreased to 10 months for those with highest BRCA1 expression, the highest tercile ( $p = 0.02$ )<sup>8</sup>. Intriguingly, knockdown of BRCA2 by gene-specific shRNA restored erlotinib sensitivity in H1650 cells which expressed EGFR deletion 19 (delE746-A750) commonly insensitive to EGFR TKIs<sup>8</sup> (figure 1).

The second finding is that the resistant EGFR T790M mutation was identified pre-treatment in 45 of 129 patients (35%)<sup>8</sup> by TaqMan assay using nucleic acid technology<sup>9</sup> and confirmed in an independent cohort where the T790M was found in 30 of 78 (38%) NSCLC (Non Small Cell Lung Cancer) patients with EGFR mutations<sup>8</sup>. In the original cohort of 129 patients, median PFS was 12 months in patients with the T790M mutation and 18 months in those without the T790M mutation ( $p = 0.05$ ). Importantly, in the subgroup of 65 patients receiving erlotinib as first-line, PFS was 8 months when the T790M mutation was present, in contrast with 18 months when this mutation was not detected ( $p = 0.04$ )<sup>8</sup>. Of great interest is the fact in the EURTAC study the frequency of the T790M before treatment is also 38%<sup>10</sup>.

The combination of BRCA1 mRNA levels and T790M further refines the model. In patients receiving first-line erlotinib, PFS was 27 months for patients with low BRCA1 levels regardless of the presence of the T790M. However, PFS plummeted to three months in those with intermediate or high levels of BRCA1. In patients without the T790M mutation, PFS was 27 months also for patients with low BRCA1 and 18 months for those with intermediate or high levels<sup>8</sup>. Previous studies have shown that patients have shorter PFS when the tumor had a very small amount of T790M before EGFR TKI treatment<sup>11,12</sup>.

The third finding relates to the role of nuclear factor of K-light polypeptide gene enhancer in B-cells (NF- $\kappa$ B), a transcription factor activated by the EGFR pathway<sup>13</sup>.

The NF- $\kappa$ B inhibitor- $\alpha$  (NFKBIA), also known as I $\kappa$ B and which represses NF- $\kappa$ B, was identified as an important genetic modifier in EGFR mutated lung cancers. Several experiments showed that sensitive EGFR mutant cell lines have higher expression of NFKBIA than resistant EGFR mutant cell lines<sup>14</sup>. Also, knockdown of NFKBIA conferred partial resistance to erlotinib<sup>14</sup>. Median PFS for erlotinib treated, EGFR mutated patients (without evidence of the T790M mutation) with high expression of NFKBIA mRNA was not attained, in comparison with 18 months for those with low NFKBIA mRNA expression ( $p = 0.02$ )<sup>14</sup>. Expression of NFKBIA has also been associated with outcome in glioblastomas<sup>15</sup>.

Other potential genetic modifiers are shown in figure 1 and 2. For example, overexpression of astrocyte elevated gene-1 (AEG-1) occurs in lung cancer, including in patients with EGFR mutations. We observed poor outcome in NSCLC patients with or without EGFR mutations whose tumors had elevated AEG-1 mRNA expression. We also found a close correlation between AEG-1 and BRCA1 mRNA levels<sup>16</sup> (figure 1). The relevance of AEG-1 and BRCA1 is currently being investigated in the EURTAC trial.

Mutations of p53 concomitant with EGFR mutations have been described in low frequency by some investigators. However, in our experience the concomitant presence of p53 mutations is 22% in a series of patients<sup>7</sup>. Concomitant PIK3CA mutations have also been described<sup>17</sup>. The presence of the BRAF<sup>V600E</sup> mutation with EGFR mutations was observed in two cases<sup>18</sup>.

The influence of the levels of EZH2 and IGF1R are being further investigated (figure 1). Intriguingly, overexpression of EZH2 in breast cancer correlates with low BRCA1 expression. Also, a paradoxical effect of IGF1R on response to erlotinib in patients with EGFR mutations has been observed (unpublished data). Experimental data documents that IGF1R leads to translocation to the nucleus of EGR1, creating a feedback loop that activates PTEN and then suppresses AKT activity<sup>19</sup>. Mayumi Ono's group has shown that impairment of EGR1 nuclear translocation causes resistance to gefitinib in lung cancer harboring EGFR mutations<sup>20</sup>.

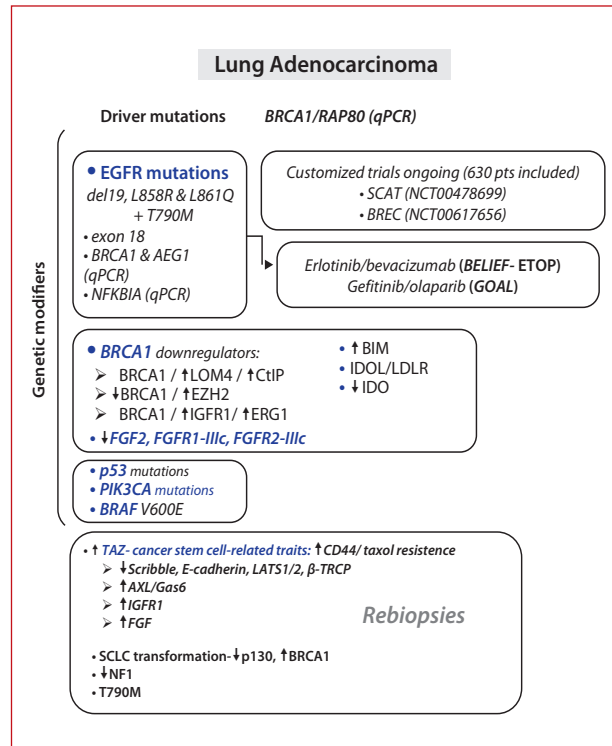
BIM expression could also be a relevant genetic modifier of the effect of EGFR TKIs. Pre-treatment mRNA levels of BIM have a significant effect on PFS in EGFR mutant lung cancers treated with EGFR TKIs. Median PFS was only 4.7 months for the low BIM group

vs. 13.7 months for the high BIM group ( $p = 0.007$ ). It was also demonstrated that BIM expression levels are a biomarker across a wide range of kinase inhibitors and oncogene-addicted cancer models<sup>21</sup>. In H1975 cells containing the T790M mutation, BIM expression was found to be downregulated<sup>22</sup>. Of interest is the fact that patients with low BIM expression were sensitive to chemotherapy, as has also been demonstrated in patients with the acquired resistant T790M mutation<sup>17</sup>.

Of potential interest could be the sterol regulatory element binding protein (SREBP1)-dependent lipogenesis pathway<sup>23</sup>. In glioblastoma clinical samples, PI3K/SREBP1-dependent tumor survival pathway occurred through the low density lipoprotein receptor LDLR. Targeting LDLR with a liver X receptor (LXR) agonist caused inducible degrader of LDLR (IDOL)-mediated LDLR degradation and increased expression of the ABCA1 cholesterol efflux transporter, leading to promoting tumor cell death in an *in vivo* glioblastoma model<sup>23</sup>. The finding that EGFRvIII can promote tumor survival through PI3K/SREBP1-dependent upregulation of LDLR leads us to suppose that this can occur in other oncogene-addicted tumors such as lung cancer with EGFR mutations.

### Management of patients with EGFR mutations with acquired resistance to EGFR TKIs

Two cardinal studies have highlighted the treatment approach in patients with EGFR mutations at time of clinical progression to erlotinib or gefitinib. The Massachusetts General Hospital experience identified that 49% of patients acquired the T790M mutation and PIK3CA mutations were found in re-biopsies in 5% of patients<sup>17</sup>. Erlotinib was switched to chemotherapy at time of clinical progression. Noteworthy was the fact that after chemotherapy treatment, in a second progression, the T790M disappeared in some cases and patients could be retreated with and again respond to erlotinib. One interesting finding is that in 14% (5 cases) there was a histological change in the re-biopsied material, the tumor being transformed to small-cell lung cancer<sup>17</sup>. In experimental models the loss of p130 leads to the formation of small-cell lung cancer in mice<sup>24</sup>. In addition, p130 could abrogate expression of BRCA1<sup>8</sup>. This data illustrates the need for a policy of re-biopsies in these patients (figure 2). T790M mutation was identified in up to 68% of re-biopsies using a sensitive method<sup>25</sup>.



**Figure 2.** Gene modifiers in lung adenocarcinoma patients with drivers' mutations.

The second experience is that of investigators from Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York and Vanderbilt University<sup>26</sup>, as well as other hospitals, documenting that, at time of clinical progression to gefitinib or erlotinib, the addition of chemotherapy provides optimal outcomes<sup>26</sup>, with some patients even continuing treatment with single TKI for more than 6 months after RECIST progression with acceptable results<sup>26</sup>. The combination of chemotherapy with EGFR TKIs could also avoid the disease flare phenomenon that occurred after EGFR TKI discontinuation<sup>27</sup>. Factors associated with disease flare included shorter PFS on initial TKI and the presence of pleural or brain metastasis. Disease flare was observed in 23% of the patients.

In addition, experimental drugs for the treatment of patients with acquired resistance are being developed, including specific inhibitors of T790M, heat shock protein 90 (HSP90) and others, as well as combinations of targeted agents<sup>28,29</sup>. Of great interest is the fact that simple compounds such as silibinin can abrogate resistance mediated by acquisition of the T790M<sup>30</sup> (figure 2). A switch to increased levels of FGFR2 and FGFR3 mRNA has been described as a rapid mechanism of acquired resistance to EGFR TKIs<sup>31</sup> (figure 2). LKB1 is well known for playing a role as a tumor suppressor. However, it

has been observed that LKB1 is required for phosphorylation for several important AKT downstream targets including, among others, glycogen synthase kinase 3 $\beta$  (GSK3)<sup>32</sup> (figure 2). Depletion of LKB1 in H1650 (exon 19 EGFR deletion) attenuates cell proliferation but not in the cell lines with only LKB1 WT (H1299) or H1703. These are surprising findings indicating that LKB1 is required for suppression of multiple proapoptotic signaling molecules by an aberrantly activated AKT<sup>32</sup>. These observations encourage examination of LKB1 status in patients harboring EGFR mutations in order to clarify what the clinical relevance may be.

### **Resistance associated with epithelial mesenchymal transition (EMT) phenotype**

EMT has been associated with resistance to EGFR TKIs in patients with EGFR mutations<sup>33</sup>. The EMT phenotype is one of the main features of the Claudin-low subtype of triple negative breast cancers. These tumors are associated with expression of AEG-1 and overexpression of fibroblast growth factor 2 (FGFR2), Snail, TWIST and Zeb. Intriguingly, detection of circulating tumor cells (CTCs) with EMT phenotype has been described in patients with metastatic lung cancer. These CTCs were positive for vimentin<sup>34</sup>. The assessment of CTCs in patients with EGFR mutations warrants further research since it could be one interesting mechanism for predicting resistance to EGFR TKIs when the EMT phenotype can be documented in the CTCs<sup>34</sup>. Importantly, upregulation of mesenchymal markers were detected in surgically resected specimens after chemoradiation, indicating that EMT changes were associated with insensitivity to chemoradiation. The investigators suggested that the use of EMT signaling inhibitors would be required to circumvent resistance in tumors with EMT phenotype<sup>35</sup>.

### **Alternative receptor tyrosine kinase (RTK) pathways as a mechanism of resistance to EGFR TKIs in lung adenocarcinomas driven by EGFR mutations**

In clinical practice there is relatively little awareness of the fact that there could be multiple signaling

pathways which can influence response to EGFR TKIs in lung cancer patients harboring EGFR mutations. In cell lines, it is well established that in EGFR TKI-sensitive cell lines other RTKs in a downstream signaling network collapse following treatment<sup>36</sup>. Also, coactivation of other RTKs affects response to therapy<sup>37</sup>. mRNA from 33 of 58 RTKs was expressed in 25% of early stage NSCLC, including FGFR1 (levels were highest in large-cell carcinoma)<sup>38</sup>. Other studies have confirmed that multiple RTKs are overexpressed in tumors carrying EGFR mutations including MET, ALK, DDR1, ROS, VEGFR-2, IGF1R, PDGFR $\alpha$ , EGFR and AXL<sup>39</sup>. MET has been identified as one of the mechanisms of resistance to EGFR TKIs in patients with EGFR mutations<sup>40</sup>. AXL has also been reported to be overexpressed in a significant proportion of NSCLC while loss of AXL is a feature of small-cell lung cancer<sup>41</sup>. AXL has been identified as a downstream component of the HIPPO-YAP pathway (reviewed in the chapters on gastric and ovarian cancer). Also, AXL induces EMT phenotyping in immortalized mammary epithelial cells<sup>42</sup> (figure 1).

Patients without EGFR mutations may be ALK positive, with selective treatment such as crizotinib<sup>43</sup>, although new mechanisms of acquired resistance have been identified which are related to EGFR activation. At least in crizotinib resistant ALK-positive cell lines, the addition of EGFR inhibitors can abrogate cell proliferation<sup>44</sup>. Importantly, patients negative for EGFR and ALK can harbor ROS1 rearrangements which have been shown to respond to crizotinib<sup>45</sup>. Therefore screening for ALK and ROS1 rearrangements is warranted<sup>46</sup>.

## **Conclusions**

Lung cancer driven by EGFR mutations is a rather heterogeneous disease and the assessment of genetic modifiers could be of great relevance in designing better treatment options for genetically classified subgroups of patients. The first evidence is based on BRCA1 mRNA, NFKBIA mRNA and also promising AEG-1 mRNA expression together with the identification of T790M in pre-treatment tumor biopsies.



## References

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(2):69-90.
2. Aberle DR, Adams AM, Berg CD. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011;365(5):395-409.
3. Heleno B, Rasmussen JF, Brodersen J. Reduced lung-cancer mortality with CT screening. *N Engl J Med.* 2011;365(21):2035-2038.
4. Bach PB. Reduced lung-cancer mortality with CT screening. *N Engl J Med.* 2011;365(21):2035-2038.
5. Kohn MA. Reduced lung-cancer mortality with CT screening. *N Engl J Med.* 2011;365(21):2035-2038.
6. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA.* 2011;306(17):1865-1873.
7. Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med.* 2009;361(10):958-967.
8. Rosell R, Molina MA, Costa C, Simonetti S, Gimenez-Capitan A, Bertran-Alamillo J, et al. Pretreatment EGFR T790M Mutation and BRCA1 mRNA expression in erlotinib-treated advanced non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutations. *Clin Cancer Res.* 2011;17(5):1160-1168 .
9. Molina-Vila MA, Bertran-Alamillo J, Reguart N, Taron M, Castella E, Llatjós M, et al. A sensitive method for detecting EGFR mutations in non-small cell lung cancer samples with few tumor cells. *J Thorac Oncol.* 2008;3(11):1224-1235.
10. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felipe E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Jan 25. [Epub ahead of print]
11. Inukai M, Toyooka S, Ito S, Asano H, Ichihara S, Soh J, et al. Presence of epidermal growth factor receptor gene T790M mutation as a minor clone in non-small cell lung cancer. *Cancer Res.* 2006;66(16):7854-7858.
12. Maheswaran S, Sequist LV, Nagrath S, Ullkus L, Brannigan B, Collura CV, et al. Detection of mutations in EGFR in circulating lung-cancer cells. *N Engl J Med.* 2008;359(4):366-377.
13. Sethi G, Ahn KS, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Epidermal growth factor (EGF) activates nuclear factor-kappaB through IκappaBα kinase-independent but EGF receptor-kinase dependent tyrosine 42 phosphorylation of IκappaBα. *Oncogene.* 2007;26(52):7324-7332.
14. Bivona TG, Hieronymus H, Parker J, Chang K, Taron M, Rosell R, et al. FAS and NF-kappaB signalling modulate dependence of lung cancers on mutant EGFR. *Nature.* 2011;471(7339):523-526.
15. Bredel M, Scholtens DM, Yadav AK, Alvarez AA, Renfrow JJ, Chandler JP, et al. NFKBIA deletion in glioblastomas. *N Engl J Med.* 2011;364(7):627-637.
16. Santarpia M, Magri I, Sanchez-Ronco M, Costa C, Molina-Vila MA, Gimenez-Capitan A, et al. mRNA expression levels and genetic status of genes involved in the EGFR and NF-kappaB pathways in metastatic non-small-cell lung cancer patients. *J Transl Med.* 2011;9:163.
17. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, Digumarthy S, Turke AB, Fidias P, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med.* 2011 Mar 23;3(75):75ra26.
18. Marchetti A, Felicioni L, Malatesta S, Grazia Sciarrotta M, Guetti L, Chella A, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol.* 2011;29(26):3574-3579.
19. Yu J, Zhang SS, Saito K, Williams S, Arimura Y, Ma Y, et al. PTEN regulation by Akt-EGR1-ARF-PTEN axis. *Embo J.* 2009;28(1):21-33.
20. Yamamoto C, Basaki Y, Kawahara A, Nakashima K, Kage M, Izumi H, et al. Loss of PTEN expression by blocking nuclear translocation of EGR1 in gefitinib-resistant lung cancer cells harboring epidermal growth factor receptor-activating mutations. *Cancer Res.* 2010;70(21):8715-8725.
21. Faber A, Corcoran RB, Ebi H, Sequist LV, Waltman BA, Chung E, et al. BIM expression in treatment-naive cancers predicts responsiveness to kinase inhibitors *Cancer Discovery.* 2011;1(4):352-365.
22. Costa DB, Halmos B, Kumar A, Schumer ST, Huberman MS, Boggon TJ, et al. BIM mediates EGFR tyrosine kinase inhibitor-induced apoptosis in lung cancers with oncogenic EGFR mutations. *PLoS Med.* 2007;4(10):1669-1679.
23. Guo D, Reinitz F, Youssef M, Hong C, Nathanson D, Akhavan D, et al. An LXR agonist promotes Glioblastoma cell death through inhibition of an EGFR/AKT/SREBP-1/LDLR-dependent pathway. *Cancer Discovery.* 2011;1(5):442-456.
24. Schaffer BE, Park KS, Yiu G, Conklin JF, Lin C, Burkhart DL, et al. Loss of p130 accelerates tumor development in a mouse model for human small-cell lung carcinoma. *Cancer Res.* 2010;70(10):3877-83.
25. Arcila ME, Oxnard GR, Nafa K, Riely GJ, Solomon SB, Zakowski MF, et al. Rebiopsy of lung cancer patients with acquired resistance to EGFR inhibitors and enhanced detection of the T790M mutation using a locked nucleic acid-based assay. *Clin Cancer Res.* 2011;17(5):1169-1180.
26. Chmielecki J, Foo J, Oxnard GR, Hutchinson K, Ohashi K, Somwar R, et al. Optimization of dosing for EGFR-mutant non-small cell lung cancer with evolutionary cancer modeling. *Sci Transl Med.* 2011;3(90):90ra59.
27. Chaft JE, Oxnard GR, Sima CS, Kris MG, Miller VA, Riely GJ. Disease flare after tyrosine kinase inhibitor discontinuation in patients with EGFR-mutant lung cancer and acquired resistance to erlotinib or gefitinib. *Clin Cancer Res.* 2011;17(19):6298-303.
28. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(3):169-181.
29. Pao W, Chmielecki J. Rational, biologically based treatment of EGFR-mutant non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Cancer.* 2010;10(11):760-774.
30. Rho JK, Choi YJ, Jeon BS, Choi SJ, Cheon GJ, Woo SK, et al. Combined treatment with silibinin and epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors overcomes drug resistance caused by T790M mutation. *Mol Cancer Ther.* 2010;9(12):3233-3243.
31. Ware KE, Marshall ME, Heasley LR, Marek L, Hinz TK, Hercule P, et al. Rapidly acquired resistance to EGFR tyrosine kinase

- inhibitors in NSCLC cell lines through de-repression of FGFR2 and FGFR3 expression. *PLoS One*. 2010;5(11):e14117.
32. Zhong D, Liu X, Khuri FR, Sun SY, Vertino PM, Zhou W. LKB1 is necessary for Akt-mediated phosphorylation of proapoptotic proteins. *Cancer Res*. 2008;68(18):7270-7277.
  33. Rosell R, Cecere F, Santarpia M, Reguart N, Taron M. Predicting the outcome of chemotherapy for lung cancer. *Curr Opin Pharmacol*. 2006;6(4):323-31.
  34. Lecharpentier A, Vielh P, Perez-Moreno P, Planchard D, Soria JC, Farace F. Detection of circulating tumour cells with a hybrid (epithelial/mesenchymal) phenotype in patients with metastatic non-small cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2011;105(9):1338-1341.
  35. Shintani Y, Okimura A, Sato K, Nakagiri T, Kadota Y, Inoue M, et al. Epithelial to mesenchymal transition is a determinant of sensitivity to chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2011;92(5):1794-1804.
  36. Guo A, Villén J, Kornhauser J, Lee KA, Stokes MP, Rikova K, et al. Signaling networks assembled by oncogenic EGFR and c-Met. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(2):692-697.
  37. Stommel JM, Kimmelman AC, Ying H, Nabioullin R, Ponugoti AH, Wiedemeyer R, et al. Coactivation of receptor tyrosine kinases affects the response of tumor cells to targeted therapies. *Science*. 2007;318(5848):287-290.
  38. Müller-Tidow C, Diederichs S, Bulk E, Pohle T, Steffen B, Schwäble J, et al. Identification of metastasis-associated receptor tyrosine kinases in non-small cell lung cancer. *Cancer Res*. 2005;65(5):1778-1782.
  39. Rikova K, Guo A, Zeng Q, Possemato A, Yu J, Haack H, et al. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell*. 2007;131(6):1190-1203.
  40. Turke AB, Zejnullahu K, Wu YL, Song Y, Dias-Santagata D, Lifshits E, et al. Preexistence and clonal selection of MET amplification in EGFR mutant NSCLC. *Cancer Cell*. 2010;17(1):77-88.
  41. Wimmel A, Glitz D, Kraus A, Roeder J, Schuermann M. Axl receptor tyrosine kinase expression in human lung cancer cell lines correlates with cellular adhesion. *Eur J Cancer*. 2001;37(17):2264-2274.
  42. Gjerdrum C, Tiron C, Høiby T, Stefansson I, Haugen H, Sandal T, et al. Axl is an essential epithelial-to-mesenchymal transition-induced regulator of breast cancer metastasis and patient survival. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(3):1124-1129.
  43. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(18):1693-1703.
  44. Katayama R, Shaw AT, Khan TM, Mino-Kenudson M, Solomon BJ, Halmos B, et al. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung cancers. *Sci Transl Med*. 2012;4(120):120ra117.
  45. Bergethon K, Shaw AT, Ignatius Ou SH, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT, et al. ROS1 Rearrangements Define a Unique Molecular Class of Lung Cancers. *J Clin Oncol*. 2012;30(8):863-70.
  46. Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, Suzuki R, Sakata S, Hatano S, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med*. 2012;18(3):378-81.

# Perforación intestinal relacionada con ipilimumab

Bowel perforation related with ipilimumab

► Andrea Robayo<sup>1</sup>, Marcela Mejía<sup>2</sup>, Andrés Felipe Cardona<sup>3,4</sup>, Henry Becerra<sup>3</sup>, Jorge Miguel Otero<sup>3,4</sup>, Hernán Carranza<sup>3,4</sup>, Carlos Vargas<sup>3,4</sup>, Javier Carrera<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Medicine Faculty, Universidad de los Andes, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

<sup>2</sup> Laboratory and Pathology Department, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

<sup>3</sup> Clinical and Translational Oncology Group, Institute of Oncology, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

<sup>4</sup> Foundation for Clinical and Applied Cancer Research (FICMAC); associated researcher ONCOLGroup.

<sup>5</sup> Colon and Rectal Surgery Department, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

A 48-year-old man was admitted to hospital following four days of having suffered diarrhea and a febrile episode on the same day as he consulted. The diarrhea had increased to 6 episodes during the 12 hours before admission, regardless of the administration of loperamide or low doses of dexamethasone. He referred to no other symptoms upon admission.

The patient had a background of having had malignant melanoma stage IV due to the presence of cerebral, hepatic and peritoneal metastases. Such diagnosis was made at 43 years of age due to the presence of a malar lesion. A cerebral metastases appeared on the right frontal lobe four years after diagnosis (aged 47) which required surgical excision followed by stereotactic radiosurgery in the residual cavity. Local-regional recurrence led to it being managed with surgical excision plus brachytherapy. The appearance of a metastatic lesion required pulmonary wedge resection during the same year. He underwent an intestinal resection for the management of some other metastatic lesions five months prior to admission. Positron-emission tomography (PET/CT) developed one month before admission revealed the presence of 3 hepatic lesions, a right temporal one and visceral metastases due to the presence of various infracentimetric peritoneal nodules and a proximal small bowel lesion (around 3 cm diameter). The patient started treatment with ipilimumab after these findings, receiving the second dose 11 days before being admitted to hospital.

At emergency room the patient appeared ill and dehydrated on physical examination. His temperature was 37.8°C, heart rate 115 beats per minute, blood pressure 120/60 mm/Hg, respiratory rate 18 breaths per minute and 93% oxygen saturation while he was breathing ambient air. There were no other abnormal findings upon examination except from bowel sounds that revealed increased peristaltic movements; no abdominal tenderness was found, nor signs indicating peritoneal irritation. His white-cell count was 8,300 per cubic milliliter, with 59.3% neutrophils, 36.7% hematocrit and 238,000 per cubic millimeter platelet count. Serum chemical measurements were taken, revealing increased creatinine levels, while blood urea nitrogen, bilirubin and hepatic transaminase levels were normal. No alterations were found in electrolyte levels.

The patient was hospitalized and IV fluids were started along with high steroid doses. Coproscopic examination revealed *E. histolytica* cysts; treatment was thus begun with metronidazole and steroids started to become reduced. The patient had new episodes of diarrhea (up to 11 stools) on the third day of hospitalization; steroid doses were therefore increased and micofenolate was also considered. A colonoscopy was performed the next day, revealing abundant edema and erythema along with some areas of erosion being observed throughout the colonic mucosa and the visible part of the distal ileum. The patient complained of abdominal pain during day

#### DATOS DE CONTACTO

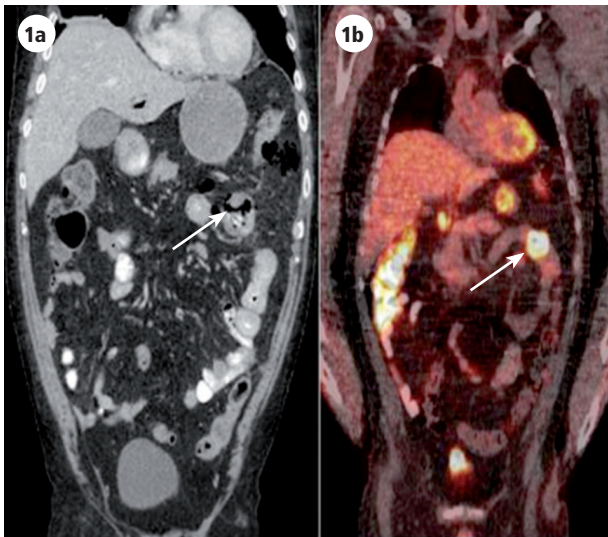
**Correspondence:** Andrés Felipe Cardona, MD MSc PhD<sup>c</sup>, Clinical and Translational Oncology Group, Institute of Oncology, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia). Phone: (+571) 603 0303, ext. 5227; e-mail: a\_cardonaz@yahoo.com

**Conflict of interest:** the authors declare no conflicts of interest.

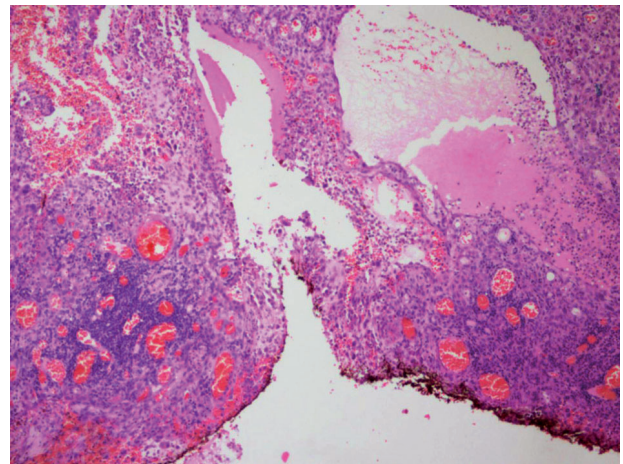
**Received:** February 5, 2012. **Approved:** February 21, 2012.

five, mostly in the left upper quadrant; it was suspected that this could have been due to a perforated bowel. A CT (computed tomography) scan was performed with contrast; extravasation and pneumoperitoneum were observed in the left hypocondrium, along with the thickening of a proximal jejunal loop, probably being compatible with the level of the perforation (figure 1). The patient was thus taken to the operating room where serous liquid was found in the abdominal cavity along with infracentimetric metastatic lesions in the omentum and a 2 cm lesion located 20 cm from the ligament of Treitz with evidence of perforation in the anti-mesenteric border of the proximal jejunum.

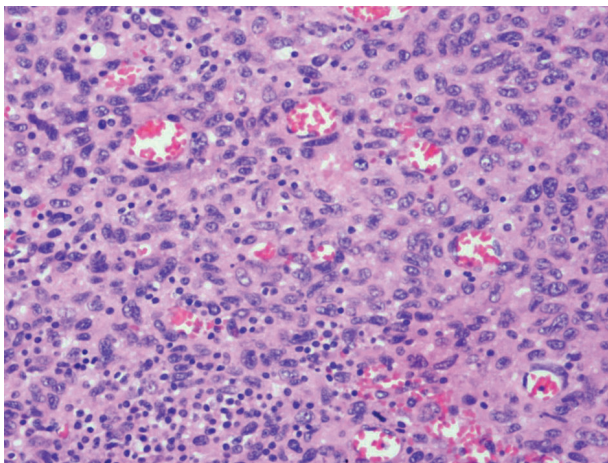
Pathology studies revealed a metastatic melanoma on the jejunum, with transmural involvement and a 0.3 cm perforation (figure 2). The tumor had epithelioid morphology with occasional melanic pigment. Only focal necrosis and lymphocytic infiltrate were found, although the latter was not prominent (figure 3). Immunohistochemistry revealed CD3-positive T-cell predominance over CD20-positive B-cells (figure 4). The CD4 to CD8 T-lymphocyte ratio favored CD8-positive cells. The non-tumor jejunal mucosa showed moderate villous blunting with a striking increase in intraepithelial lymphocytes (figure 5). Omental lesion pathology revealed a metastatic melanoma.



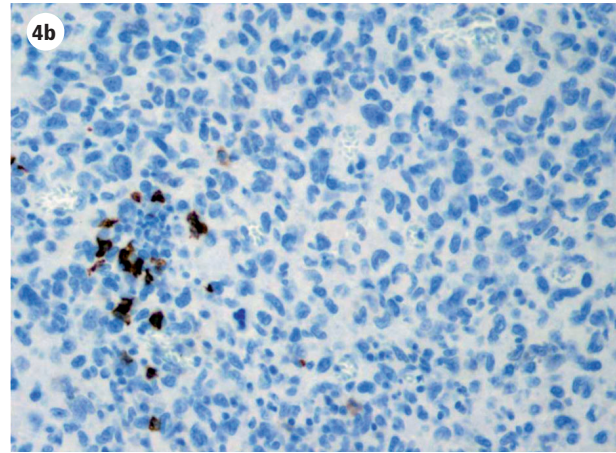
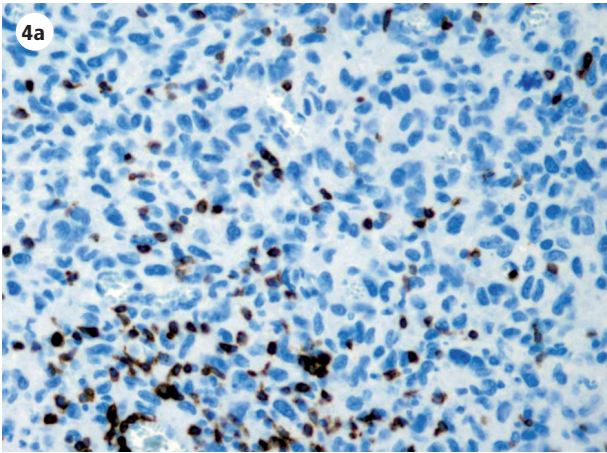
**Figure 1.** a) Thickening of a proximal jejunal loop, probably being compatible with the level of the perforation. b) Previous PET showing the tumor area on the jejunum with alteration in the metabolism of 18-FDG.



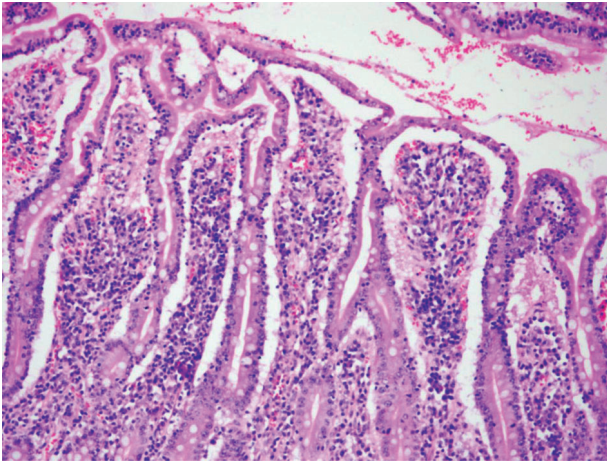
**Figure 2.** Metastatic melanoma to the jejunum: perforation. Note the minimal necrosis associated to the perforation. Serosal surface is inked.



**Figure 3.** Metastatic melanoma to jejunum, high power. The tumor has an epithelioid appearance with mild lymphocytic infiltrate.



**Figure 4.** a) CD3 and CD20 immunohistochemistry. IHC for CD3 shows a predominance of T lymphocytes. b) C20 shows few B lymphocytes in the same tumoral area.



**Figure 5.** Nontumoral jejunal mucosa with moderate to severe villous blunting, and a marked increase of intraepithelial lymphocytes.

# Genotipo complejo en un paciente con GIST

Complex genotype in a GIST patient

► Henry Becerra<sup>1</sup>, Andrés Felipe Cardona<sup>1,2</sup>, Andrés Acevedo<sup>3</sup>, Carlos Vargas<sup>1,2</sup>, Hernán Carranza<sup>1,2</sup>, Jorge Otero<sup>1,2</sup>, Johanna Álvarez<sup>4</sup>, Diego Aguirre<sup>5</sup>, Silvia Serrano<sup>2</sup>, Alirio Zuluaga<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Grupo Oncología Clínica y Traslacional, Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

<sup>2</sup>Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer (FICMAC), investigador asociado ONCOLGroup.

<sup>3</sup>Grupo Hematología y Trasplante de Médula Ósea, Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

<sup>4</sup>Departamento de Laboratorio y Patología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

<sup>5</sup>Departamento de Imágenes Diagnósticas, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

<sup>6</sup>Grupo Hematooncología, Fundación Cardioinfantil (Bogotá, Colombia).

## Resumen

Se presenta el caso de un hombre de 35 años diagnosticado de un tumor del estroma gastrointestinal (GIST) localizado en el yeyuno proximal y estratificado como de alto riesgo, en quien se resecó el primario sin evidencia de recaída, hasta documentar múltiples lesiones hepáticas, por lo que inició imatinib (Glivec®) 400 mg/día. Después de encontrar progresión, se aumentaron las dosis del inhibidor sin respuesta, por lo que inició sunitinib (Sutent®) 50 mg/día con el mismo resultado. Posteriormente, se realizó una reevaluación del histotipo y genotipificación, encontrando positividad para la mutación del exón 9 del gen KIT. A partir de noviembre del 2009, se administró sorafenib (Nexavar®) 400 mg cada 12 horas, logrando una respuesta metabólica superior al 50% (evaluada por tomografía por emisión de positrones –PET/TAC–) y parcial siguiendo los criterios descritos por Choi y colaboradores. Durante el tratamiento de tercera línea, se efectuó una nueva biopsia del tumor, que demostró un genotipo complejo, incluyendo la mutación V600E del BRAF, y manteniendo el beneficio clínico con la intervención descrita hasta julio del 2011; en el momento, el paciente continúa vivo. A continuación, se plantea un análisis de los mecanismos moleculares que explican la resistencia a los inhibidores de tirosina-quinasa y las implicaciones sobre la terapéutica del GIST.

**Palabras clave:** GIST, BRAF, cKIT, patología molecular, sorafenib, resistencia.

## Abstract

The case of a 35-year-old man is presented; he was diagnosed as having a gastrointestinal stromal tumour (GIST) which was located in the proximal jejunum and stratified as being high risk. The primary GIST was resected without evidence of relapse until multiple hepatic lesions were documented so that treatment with 400 mg/day imatinib (Glivec®) was begun. After progression was found, the inhibitor dose was increased without response, meaning that 50 mg/day sunitinib (Sutent®) was begun with the same result. The histotype and genotyping were thus re-evaluated, positivity for KIT gene exon 9 mutation being found; 400 mg BID sorafenib (Nexavar®) was administered from November 2009 onwards, achieving a 50% metabolic response (evaluated by PET/CAT) and partial response following the criteria described by Choi and coworkers. A new biopsy of the tumour was made during third-line treatment, demonstrating a complex genotype including the BRAF V600E mutation. Clinical benefit was maintained with the aforementioned intervention until July 2011; the patient was still alive at this point. A detailed analysis of the molecular mechanisms explaining resistance to tyrosine kinase inhibitors and the implications concerning GIST therapy was then proposed.

**Key words:** GIST, BRAF, cKIT, molecular pathology, sorafenib, resistance.

## Introducción

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST, por su sigla en inglés) se clasificaban anteriormente como leiomiomas, leiomiomasarcomas o leiomioblastomas, y en la actualidad se consideran como una entidad nosológica y clínicamente diferente. El GIST representa el tumor mesenquimal más frecuente originado en el tracto gastrointestinal y comprende cerca del 3% de

estas neoplasias<sup>1</sup>. Se ha demostrado que se originan a partir de las células intersticiales de Ramón y Cajal, presentes en el intersticio de la muscularis propia del tracto gastrointestinal. Estos elementos forman parte de los plexos mientéricos de la pared de las vísceras abdominales, y su función principal es la regulación de la motilidad intestinal mediante la generación y propagación de ondas de despolarización lenta, que se traducen en la formación efectiva del peristaltismo<sup>2,3</sup>.

### DATOS DE CONTACTO

**Correspondencia:** Andrés Felipe Cardona, MD MSc PhD; Grupo Oncología Clínica y Traslacional, Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia). **Dirección:** Calle 119 N° 7-75. **Teléfono/Fax:** (+57) (1) 603 0303 ext. 5227 657 5711. **Correo electrónico:** andres.cardona@fsfb.org.co

**Declaración de conflictos de interés:** ninguno.

**Fecha de recepción:** 25 de enero del 2012. **Fecha de aprobación:** 21 de Febrero del 2012.

En orden de frecuencia, se han descrito en el estómago (41%-45%), intestino delgado (23%-32%) y otros sitios del tracto gastrointestinal<sup>4-6</sup>. La caracterización epidemiológica de la enfermedad en Colombia ha permitido determinar que la edad promedio de presentación se encuentra en la quinta década, sin ninguna dominancia de género. En nuestro entorno, suele diagnosticarse como enfermedad metastásica en el 45% de los individuos que se consideran candidatos para recibir tratamientos con inhibidores de tirosina-quinasa multiblanco<sup>5,6</sup>.

Históricamente el tratamiento de elección para los sujetos con lesiones resecables es la cirugía<sup>7</sup>; sin embargo, para quienes tienen una enfermedad irresecable o metastásica, el manejo se concentra en el control sistémico<sup>7,8</sup>. En Colombia, se ha descrito una mediana de supervivencia global (SG) para los pacientes con GIST de 46 meses (rango 4,2 a 54,2 meses), tiempo que resulta menor para aquellos que debutan con metástasis (31 meses) y para quienes tienen restricciones de acceso a la medicación<sup>5</sup>. A la fecha, el desarrollo de la biología molecular tumoral ha estimulado la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas centradas en la evolución genómica de la enfermedad<sup>8</sup>.

Esto ha permitido evidenciar mutaciones en diversos genes incluyendo el KIT (v-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogenehomolog) y el PDGFRA (Alpha-typeplatelet-derivedgrowth factor receptor) encontrados en el 80% y 10% de los pacientes, respectivamente. De manera análoga a otras neoplasias, estas alteraciones moleculares han modificado radicalmente el diagnóstico, tratamiento y el pronóstico de la enfermedad, permitiendo subseleccionar algunos de los manejos. La expresión cualitativa del KIT (CD117) determinada por inmunohistoquímica representa el estándar de oro para el diagnóstico en el contexto de una histología típica<sup>1</sup>; no obstante, hoy y en el futuro, será necesario conocer las variantes genómicas de la enfermedad.

El imatinib se considera el medicamento de elección para los pacientes con enfermedad irresecable o metastásica. A partir del 2001, se reportó el primer caso tratado con este medicamento, en el que se documentó una reducción significativa del volumen tumoral y una supervivencia libre de progresión (SLP) mayor a un año<sup>8</sup>. En nuestra población, Vargas y colaboradores encontraron que el imatinib proporciona

una tasa esperada de respuesta global del 50%, beneficio clínico del 88% y una SG que superó los 40 meses<sup>5</sup>. Eventualmente, la mayoría de los pacientes desarrollan resistencia al tratamiento de primera línea, por lo que se han incluido otras moléculas como el sunitinib, sorafenib y el regorafenib<sup>9</sup>.

Los genes KRAS (V-Ki-ras2 Kirstenrat sarcoma viral oncogenehomolog) y BRAF (serine/threonine-proteinkinase B-Raf) juegan un papel fundamental en la carcinogénesis de diversos tumores, sin embargo, su significado en los pacientes con GIST aún es incierto<sup>10</sup>. Recientemente, Miranda y colaboradores encontraron una coactivación concomitante del KIT y del PDGFRA con el KRAS (5%) y el BRAF (2%), demostrando *in vitro* que el imatinib fue capaz de modificar la señalización a través del primero de estos genes, pero no los cambios ocasionados por los efectores del RAS/RAF<sup>11</sup>.

A continuación, se expone el caso de un paciente con diagnóstico de GIST de riesgo intermedio tratado con imatinib, sunitinib y sorafenib, en quien se encontró un genotipo complejo que permitió optimizar el tratamiento mejorando la SLP durante la tercera línea de intervención. Además, se exploran nuevos mecanismos sobre la configuración genética de la enfermedad y los patrones moleculares que explican la resistencia.

## Presentación del caso

Se trata de un hombre de 35 años, sin antecedentes relevantes ni sintomatología previa, que presentó en julio del 2007 dolor abdominal severo de patrón visceral. Siguiendo la impresión diagnóstica de un abdomen agudo, fue llevado a una laparotomía exploratoria, donde se encontró una lesión tumoral en el yeyuno proximal de 110 x 80 x 40 mm, sin otros hallazgos. El procedimiento finalizó sin complicaciones, logrando una resección total de la masa (R0) con anastomosis término-terminal.

El espécimen diagnóstico proveniente del primer procedimiento fue fijado en formalina tamponada y embebido en parafina, de la que se obtuvieron cortes de 5 µm para realizar inmunohistoquímica, que incluyó los anticuerpos CD117, CD34, S100 y desmina (las fuentes de los anticuerpos, diluciones y protocolos de tinción se pueden obtener bajo solicitud al contacto). La patología evidenció un GIST de patrón fusocelular,

con 6 mitosis en 40 campos, bordes libres de tumor y expresión positiva para CD117 y CD34, y negativa para S100 y enolasa. La enfermedad se clasificó como de alto riesgo.

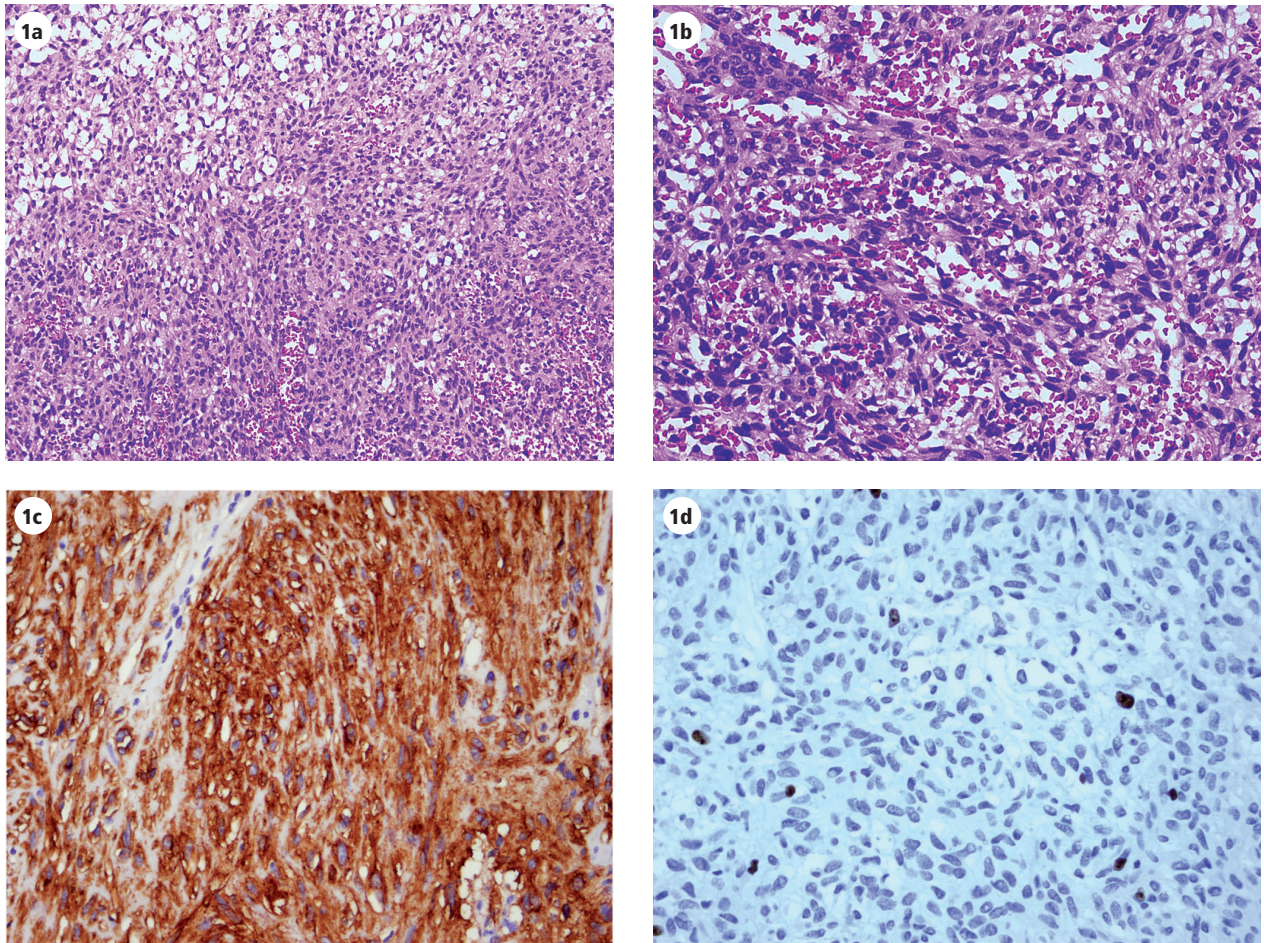
El paciente entró en seguimiento clínico e imaginológico sin recibir tratamiento adyuvante. En diciembre del 2008, se documentó recaída al encontrar múltiples lesiones en el parénquima hepático. Inicialmente se consideraron como potencialmente reseables previa respuesta a imatinib, que comenzó con dosis de 400 mg/día a partir de febrero del 2009. El control imaginológico mostró progresión de la enfermedad, por lo que se duplicó la dosis del inhibidor en primera línea sin lograr beneficio clínico.

Se intentó la metastasectomía en julio de 2009, siendo fútil por encontrarse compromiso tumoral a nivel subdiafragmático. En agosto del mismo año, se inició sunitinib 50 mg/día (cuatro semanas de tratamiento continuo con suspensión en las dos siguientes), hallando

después de dos ciclos un mayor compromiso visceral, interpretado como progresión de la enfermedad (la evaluación no incluyó los criterios de Choi).

El comportamiento inusual de la enfermedad indicó una revisión del estudio histopatológico, en el que se encontró reactividad para CD117 en el 100% de la población estudiada; por el contrario, no se documentó expresión para el CD34, actina muscular específica, desmina y S100. El índice de proliferación cuantificado por el Ki67 fue del 2% y el conteo mitótico fue de 3 por 50 campos de alto poder (40x) (figura 1). A partir de estos hallazgos, el tumor se reclasificó como un GIST de riesgo intermedio, según la clasificación del NIH y AFIP<sup>12-14</sup> (figura 1).

Ante la progresión, se llevó a cabo una tomografía por emisión de positrones (PET/TAC) basal que mostró el estado de la enfermedad (figura 2a) con compromiso hepático multifocal. Se inició sorafenib 400 mg cada 12 horas a partir de noviembre del 2009, hallando después



**Figura 1.** Hallazgos al examen histopatológico. **a)** Morfología de patrón fusocelular compatible con neoplasia del estroma gastrointestinal (20x). **b)** Histología con aumento de 40x. **c)** Reactividad de las células tumorales para CD117 en el 100% de la población estudiada. **d)** Índice de proliferación Ki67% (MIB-1) cuantificado en un 2% y conteo mitótico de 3 por 50 campos de alto poder (40x).





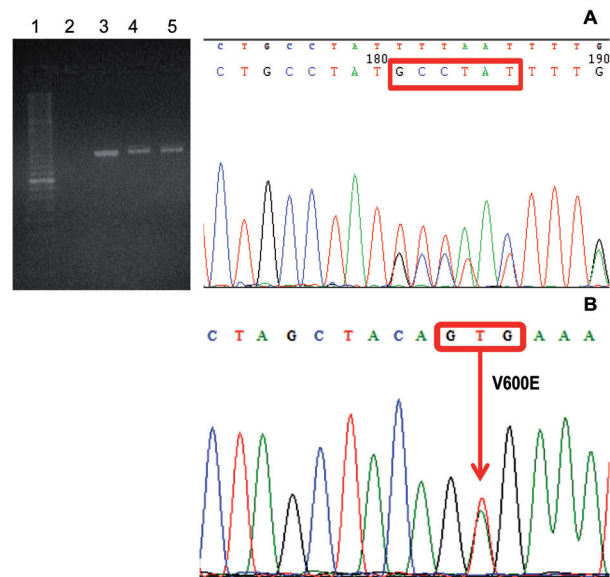
**Figura 2.** Imaginología del paciente. **a)** Estado basal de la enfermedad usando tomografía por emisión de positrones (previo inicio del sorafenib). **b)** Respuesta parcial máxima observada por criterios de Choi. **c)** Imagen al momento de la progresión tumoral después de 20 meses de tratamiento con sorafenib.

de dos ciclos una respuesta parcial con toxicidad aceptable dada por diarrea y dolor abdominal leve. Para explorar posibles mecanismos genéticos que explicaran el comportamiento de la patología, se extrajo ADN del tejido embebido en parafina, el cual se amplificó utilizando primers específicos para los exones 9 y 11 del KIT, mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

En enero del 2010, se documentó e informó la presencia de una mutación en el exón 9 del gen KIT correspondiente a una duplicación de 3 pares de bases que involucraba los codones 502-503 (figura 3a). Durante el seguimiento, se mantuvo tanto la respuesta imaginológica como la clínica, y, en octubre del 2010, se hicieron estudios genéticos adicionales, incluyendo la secuenciación de los codones 2 y 3 del exón 15 del gen BRAF en el mismo tejido tumoral, encontrando positividad para la mutación V600E acompañada de una pérdida en la expresión de p16 determinada por inmunohistoquímica (figura 3b).

Para ese momento, se documentó una respuesta parcial máxima del 36% siguiendo los criterios de Choi (figura 2b); el paciente recibió el sorafenib durante 20 meses, hasta julio del 2011, cuando se evidenció progresión de la enfermedad a nivel peritoneal con una moderada cantidad de líquido libre en cavidad, junto a la presencia de masas necróticas en el hemiabdomen derecho de 17 mm, flancos derecho (30 mm) e

izquierdo (16 mm), y en la pelvis (45 mm) (figura 2c), y unas lesiones hepáticas voluminosas de hasta 16 cm que reemplazaban el 80% del parénquima. Ante este hallazgo, se suspendió el sorafenib y se consideró una reinducción con sunitinib usando una dosis de 37,5 mg/día y siguiendo la pauta 2-1-2-1 (administración durante dos semanas con una semana de suspensión, dos veces por ciclo). A la fecha, el paciente continúa vivo, sin deterioro en su calidad de vida ni en su funcionalidad.



**Figura 3.** a) Corrido de electroforesis de los exones 9 del cKIT y cromatograma de la secuencia del mismo segmento que muestra una duplicación heterocigota de los codones 502-503. b) Cromatograma de la secuencia del exón 15 del BRAF que demuestra la mutación V600E.

## Discusión

El GIST representa un tipo infrecuente de tumor de origen mesenquimal que afecta a hombres y mujeres en proporción similar, con una mediana para la edad del diagnóstico que oscila entre los 55 y 65 años. Con frecuencia, hay ausencia de síntomas, por lo que a menudo se manifiesta como un hallazgo incidental endoscópico o radiológico<sup>7</sup>. La clínica depende del tamaño y de la agresividad de la lesión, pudiendo presentarse dolor abdominal acompañado o no de una masa palpable, sangrado digestivo agudo o intercurrente, y obstrucción intestinal<sup>12</sup>. Entre la población colombiana, el síntoma más común fue el dolor abdominal, en el 64% de los casos, evento que se asoció con la detección de una masa en el sitio afecto<sup>6</sup>. En el presente caso, el cuadro clínico fue consistente con los signos descritos.

Al menos entre el 50% y 60% de los GIST se presentan como lesiones primarias al momento del diagnóstico<sup>14</sup>, y la enfermedad metastásica, que es menos frecuente, se demuestra entre el 15% y 50% de los pacientes<sup>5,6,16</sup>. De forma global, se acepta que las lesiones son de manejo quirúrgico, realizando resecciones segmentarias sin linfadenectomía, incluso por vía laparoscópica<sup>15</sup>. La inmunohistoquímica del GIST suele ser positiva para el cKIT (90%-100%), CD34 (70%), actina de músculo liso (20%-30%), S100 (5%) y, ocasionalmente, para desmina y queratina (2%)<sup>14,17</sup>. En nuestro caso, la presentación clínica inicial siguió el curso usual, y la morfología y marcadores fueron compatibles con el diagnóstico; llama la atención la diferencia entre la evaluación inicial y la revisión, ya que se encontraron estados divergentes para el CD34 y el número de mitosis.

Durante los últimos 20 años, se han producido grandes avances en el entendimiento biológico del GIST, comportamiento que ha permitido caracterizar su fenotipo y diversas alteraciones moleculares que han sido valiosas para direccionar el uso de los inhibidores de tirosina-quinasa<sup>18</sup>. A partir del descubrimiento de la activación constitutiva del receptor de membrana producto del gen KIT, se describió el mecanismo esencial que soporta la oncogénesis de la enfermedad; la inhibición de su señal con el uso del imatinib y sunitinib surgió como alternativa primaria para los pacientes que no son candidatos a cirugía. A pesar de que la mayoría

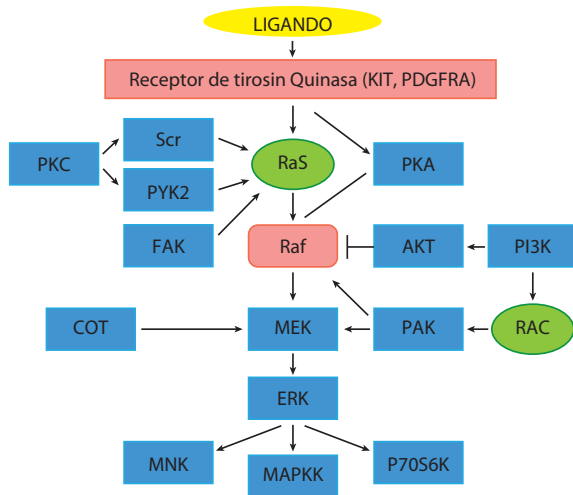
de los pacientes con mutaciones en el KIT alcanzan el beneficio clínico, algunos pueden presentar resistencia primaria o adquirida; esta última entre 12 y 36 meses después del inicio de la primera y segunda línea, respectivamente<sup>19</sup>.

Las mutaciones en el KIT y, en menor proporción, en el PDGFRA se consideran efectores primarios de la enfermedad, por lo que su identificación resulta importante antes de iniciar el inhibidor de tirosina-quinasa de primera línea. Fisiológicamente, la activación de un receptor proteico multimérico (como es el caso de KIT o PDGFRA) ocurre cuando se une el ligando, hecho que desencadena la dimerización del receptor, seguida de la autofosforilación del dominio de tirosina-quinasa intracelular y, por último, la activación final de múltiples sustratos incluidos en vías de señalización como PI3K/AKT, RAS, MAP y JAK/STAT.

Clínicamente, la activación de estas cascadas resulta en la promoción del ciclo celular, en la proliferación e inhibición de la apoptosis<sup>12,14</sup>. Sin embargo, existen mutaciones secundarias que se desarrollan en clones seleccionados que aparecen durante o después del tratamiento, ocasionando resistencia. Este tipo de alteraciones afectan el dominio regulador o el enclave enzimático del receptor KIT o PDGFRA, lo que genera una estimulación constitutiva<sup>18,20</sup>.

Previamente, se encontró que las dos mutaciones descritas en el GIST son mutuamente excluyentes, incluso se describió un pequeño segmento de la enfermedad denominado "silvestre", que no presenta alteraciones en el KIT o en el PDGFRA<sup>21</sup>. Algunas series recientes han descrito la presencia de la mutación V600E del gen BRAF hasta en 7% de los pacientes con GIST, especialmente en los sujetos con un genotipo silvestre; este hallazgo no tiene una implicación biológica o pronóstica clara<sup>22</sup>.

El BRAF es un miembro de la familia serina-treonina-proteína-quinasa, que funciona como efector de las proteínas G denominadas RAS, que están involucradas en la señalización vía MAPK/ERK, encargada de la transducción de señales extracelulares (iniciadas por los receptores KIT o PDGFRA) a la maquinaria reguladora de la transcripción (figura 4). Las proteínas RAF fosforilan a las proteína-quinasa selectivas MEK1 y MEK2 (MAPKKs), que a su vez activan a ERK1 y ERK2 (MAPKs), encargados de influir sobre los factores ETS11, c-JUN y c-MYC<sup>23</sup>.



**Figura 4.** Vía de señalización del KIT/BRAF/MAP quininas.

El melanoma representa el ejemplo clásico en el cual las mutaciones del BRAF tienen una actividad biológica esencial hasta en el 60% de los casos. Entre otros, el mismo gen está implicado en la patogénesis de neoplasias con estirpe epitelial, como el carcinoma papilar de tiroides, el cáncer colorrectal y la leucemia de células peludas<sup>24-26</sup>. La embriogénesis de las lesiones derivadas de los melanocitos y del mienterío comparten la expresión alterada del KIT, del BRAF y del EGFR<sup>22,27</sup>.

Hasta hace poco, no se habían detectado mutaciones en el KRAS en pacientes con GIST que presentaban alteraciones en el KIT; Antonescu y colaboradores identificaron mutaciones en el codón 12 (G12D: GGT →GaT), en el 13 (G13D: GGC →GaC), y una variación concomitante (G12A/G13D: GGT →GcT y GGC →GaC) en el KRAS en tres pacientes sin exposición previa al imatinib (5%)<sup>28</sup>. Por otra parte, la mutación más frecuente del BRAF se localiza en el exón 15 (V600E), sin que se haya determinado hasta el momento ninguna alteración en el exón 11 del mismo gen o en el NRAS<sup>22</sup>. En nuestro caso, se demostró un genotipo complejo que incluyó la mutación del exón 9 del KIT y la presentación secundaria de la V600E en el BRAF, hallazgo que pudo condicionar un mecanismo dinámico de resistencia contra el imatinib.

Cerca del 50% de los pacientes que desarrollan resistencia al imatinib carecen de mecanismos identificables en los genes KIT o PDGFRA<sup>28</sup>; en este subgrupo, la génesis de mutaciones somáticas adquiridas podría explicar la disminución en la tasa de respuesta. Al

menos un modelo permitió estudiar la hipótesis de la participación de las MAPK quininas mediadas por el BRAF tras la inducción con los inhibidores de tirosina-quinasa, sin embargo, su comprobación requiere de la evaluación de otros estudios preclínicos *in vivo*<sup>28</sup>.

La detección de mutaciones del BRAF en sujetos con GIST conlleva un impacto trascendental en la clínica. En primer lugar, se identificó un número de pacientes silvestres para KIT y PDGFRA menos sensibles al imatinib que podrían beneficiarse de mecanismos farmacológicos alternativos, incluyendo medicamentos como el sorafenib, regorafenib y el vemurafenib. En segundo lugar, hace poco se encontró que la mutación V600E se asocia en el GIST a un aumento en la sensibilidad a la inhibición selectiva del MEK, lo que podría constituir un blanco terapéutico potencial para los inhibidores específicos<sup>29</sup>.

Los primeros reportes de las alteraciones en el BRAF en pacientes con GIST desconocieron el efecto de las mutaciones complejas sobre las intervenciones terapéuticas. Rossi y colaboradores evaluaron el papel de la señalización del KIT sobre ERK1/2, demostrando que estas proteínas pueden estar activadas o no tras la modificación del KIT, evento que permite plantear al BRAF como un efector alternativo en los casos en los que se encuentra un bloqueo ineficaz sobre el KIT<sup>30</sup>. Este supuesto puede justificarse a partir del análisis de los estudios que han utilizado efectivamente inhibidores directos del BRAF en otras patologías<sup>31-33</sup>.

Se han explorado pocos medicamentos como alternativas de tercera línea para el manejo del GIST irreseccable o metastásico. El nilotinib es un inhibidor de tirosina-quinasa de segunda generación que actúa por inhibición competitiva del ATP para facilitar la unión del producto del gen de fusión BCR-ABL en leucemia mieloide crónica. Un estudio fase II en pacientes con GIST no demostró resultados positivos<sup>34</sup>. El sorafenib inhibe el cKIT, VEGFR, PDGFR-β y varias quininas de la familia RAF. *In vitro* se demostró actividad para inhibir células de GIST resistentes a imatinib y sunitinib<sup>35</sup>, lo que conllevó a evaluar su eficacia en pacientes politratados, hallando una respuesta parcial y enfermedad estable en el 14% y 64%, respectivamente<sup>32</sup>. Una actualización de este estudio mostró una mediana de SLP de 5.2 meses (IC 95% 3.4-7.4 meses) y una SG de 11.6 meses (IC 95% 8.8-14.3)<sup>33</sup>, desenlaces respaldados por otra serie de corte transversal<sup>36</sup>.

El caso aquí reportado tuvo un efecto terapéutico extrapolable a lo encontrado en modelos murinos que tienen resistencia primaria al imatinib mediada por la mutación V600E del BRAF. El hallazgo más significativo fue la extensa SLP con el uso del sorafenib, que superó los resultados descritos por Kindler y colaboradores, que no discriminaron la presencia o ausencia de alteraciones en el BRAF<sup>33</sup>. La respuesta clínica obtenida sugiere una dominancia del BRAF sobre el KIT para activar las vías MAPK/ERK, lo que sugiere utilizar en líneas posteriores un inhibidor directo (MEK162, SU11248 y PD0325901).

En el GIST, el paradigma de que una sola alteración genética explica el mecanismo biológico de la enfermedad es en la actualidad un punto controvertido<sup>18,28</sup>. Además de las alteraciones en el BRAF aisladas o

conjuntas con el KIT y el PDGFRA<sup>37</sup>, se han descrito variaciones en PI3KCA y en PTEN<sup>19</sup>. Algunos estudios exploran opciones farmacológicas dirigidas contra estas vías y otras encargadas de caracterizar la variabilidad farmacocinética ligada a cambios metabólicos en enzimas transportadoras (tabla 1)<sup>38</sup>.

### Conclusión

El comportamiento biológico del GIST del paciente reportado representa un ejemplo claro de resistencia primaria que alcanzó un efecto terapéutico positivo con el sorafenib. Este hecho respalda la exploración sistemática del genotipo, incluyendo en el futuro alteraciones en el BRAF, KRAS y PI3K. La evolución biológica de esta enfermedad nos permitió realizar una correlación de transferencia in vivo, personalizando el tratamiento para maximizar el beneficio. Es posible que, en el futuro, los pacientes con la mutación del exón 9 del KIT, con la variación D842V del exón 18 del PDGFRA y del BRAF, no se beneficien de recibir imatinib; por ahora, el grupo conocido como GIST silvestre se puede reclasificar en sujetos positivos para BRAF, KRAS o PI3K, hallazgos que podrían cambiar el perfil diagnóstico y el tratamiento.

**Tabla 1.** Medicamentos en investigación actual para pacientes con GIST que progresan a imatinib o sunitinib

Fase	Molécula	Patrocinador	Número de referencia del estudio*
II	Pazopanib	GSK	NCT01391611
II	AT13387	Astex Pharmaceuticals	NCT01294202
II	AYU922	Novartis	NCT01389583
II	STA-9090 (ganetespib)	Synta Pharmaceuticals Corp.	NCT01039519
II	Dovitinib	Novartis	NCT01440959
IIb	BKM120	Novartis	NCT01468688

\*Clinicaltrials.gov (<<http://www.clinicaltrials.gov>>).

### Referencias

- Rossi CR, Mocellin S, Mancarelli R, Foletto M, Pilati P, Nitti D, et al. Gastrointestinal stromal tumours: from a surgical to a molecular approach. *Int J Cancer*. 2003;107(2):171-6.
- Duffaud F, Blay JY. Gastrointestinal stromal tumors: biology and treatment. *Oncology*. 2003;65(3):187-97.
- Thuneberg L. Interstitial cells of Cajal: intestinal pacemaker cells? *Adv Anat Embryo Cell Biol*. 1982;71:1-130.
- Chan JK. Mesenchymal tumours of the gastrointestinal tract: a paradise for acronyms (STUMP, GIST, GANT, and now GIPACT). Implications of c-kit in genesis, and yet another of many emerging roles of the interstitial cell of Cajal in the pathogenesis of gastrointestinal disease? *Adv Anat Pathol*. 1999;6(1):19-40.
- Vargas C, Cardona AF, Carranza H, Otero JM, Reveiz L, Ospina E, et al. Tumores del estroma gastrointestinal (GIST): experiencia en dos instituciones hospitalarias de Bogotá D.C., Colombia (estudio del ONCOLGroup). *Rev Col Gastroenterol*. 2008;23(3):213-23.
- Oliveros R, Quintero AP, Sánchez R, Mesa JA. Tumores estromales gastrointestinales (GIST) en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) 2000-2008. *Rev Col Cancerol*. 2011;15(4):1-34.
- Nickl NJ. Gastrointestinal stromal tumors: new progress, new questions. *Curr Opin Gastroenterol*. 2004;20(5):482-7.
- Joensuu H, Roberts P, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Tervahartiala P, Tuveson D, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med*. 2001;344(14):1052-6.
- Joensuu H. Second line therapies for the treatment of gastrointestinal stromal tumor. *Curr Opin Oncol*. 2007;19(4):353-8.
- Rajagopalan H, Bardelli A, Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B, Velculescu VE. Tumorigenesis: RAF/RAS oncogenes and mismatch-repair status. *Nature*. 2002;418(6901):934.
- Miranda C, Nucifora M, Molinari M, Conca E, Anania MC, Bordoni A, et al. KRAS and BRAF mutations predict primary resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res*. 2012;18(6):1769-76.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol*. 2006;23(2):70-83.
- Liegl-Atzwanger B, Fletcher JA, Fletcher CD. Gastrointestinal stromal tumors. *Virchows Arch*. 2010;456(2):111-27.
- Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley

- BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol.* 2002;33(5):459-65.
15. Fernández JA, Sánchez Canovas M, Parrilla P. Controversias en el tratamiento de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) primarios. *Cir Esp.* 2010;88:69-80.
  16. Scarpa M, Bertin M, Ruffolo C, Polese L, D'Amico DF, Angriman I. A systematic review on the clinical diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. *J Surg Oncol.* 2008;98(5):384-92.
  17. van de Rijn M, Hendrickson MR, Rouse RV. CD34 expression by gastrointestinal tract stromal tumors. *Human Pathol.* 1994;25(8):766-71.
  18. Downs-Kelly E, Rubi BP. Gastrointestinal stromal tumors: molecular mechanisms and targeted therapies. *Patholog Res Int.* 2011;4:1-7.
  19. Daniels M, Lurkin I, Pauli R, Erbstösser E, Hildebrandt U, Hellwig K, et al. Spectrum of KIT/PDGFR $\alpha$ /BRAF mutations and Phosphatidylinositol-3-Kinase pathway gene alterations in gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Cancer Lett.* 2011;312(1):43-54.
  20. Longley BJ, Reguera MJ, Ma Y. Classes of c-KIT activating mutations: proposed mechanisms of action and implications for disease classification and therapy. *Leuk Res.* 2001;25(7):571-6.
  21. Medeiros F, Corless CL, Duensing A, Hornick JL, Oliveira AM, Heinrich MC, et al. KIT-negative gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol.* 2004;28(7):889-94.
  22. Agaram NP, Wong GC, Guo T, Maki RG, Singer S, Dematteo RP, et al. Novel V600E BRAF mutations in imatinib-naive and imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Genes Chromosomes Cancer.* 2008;47(10):853-9.
  23. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature.* 2002;417(6892):949-54.
  24. Brose MS, Volpe P, Feldman M, Kumar M, Rishi I, Gerrero R, et al. BRAF and RAS mutations in human lung cancer and melanoma. *Cancer Res.* 2002;62(23):6997-7000.
  25. Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G, Holmes A, Kern W, Martelli MP, et al. BRAF mutations in hairy-cell leukemia. *N Engl J Med.* 2011;364(24):2305-15.
  26. Michaloglou C, Vredeveld LC, Mooi WJ, Peeper DS. BRAF (E600) in benign and malignant human tumours. *Oncogene.* 2008;27(7):877-95.
  27. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med.* 2005;353(20):2135-47.
  28. Antonescu CR, Besmer P, Guo T, Arkun K, Hom G, Koryotowski B, et al. Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation. *Clin Cancer Res.* 2005;11(11):4182-90.
  29. Solit DB, Garraway LA, Pratilas CA, Sawai A, Getz G, Basso A, et al. BRAF mutation predicts sensitivity to MEK inhibition. *Nature.* 2006;439(7074):358-62.
  30. Rossi F, Ehlers I, Agosti V, Socci ND, Viale A, Sommer G, et al. Oncogenic Kit signaling and therapeutic intervention in a mouse model of gastrointestinal stromal tumor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(34):12843-8.
  31. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011;364(26):2507-16.
  32. Nimeiri HS, Maki RG, Kasza K, D'Adamo D, Chow W, et al. Activity of sorafenib (SOR) in patients (pts) with imatinib (IM) and sunitinib (SU)-resistant (RES) gastrointestinal tumors (GIST): A phase II trial of the University of Chicago Phase II Consortium. *J Clin Oncol.* 2008;26:abstr 10502.
  33. Kindler HL, Campbell NP, Wroblewski K, Maki RG, D'Adamo DR, Chow WA, et al. Sorafenib in patients with imatinib and sunitinib resistant gastrointestinal stromal tumors (GIST): Final results of a University of Chicago Phase II Consortium trial. *J Clin Oncol.* 2011;29:abstr 10009.
  34. Cauchi C, Somaiah N, Engstrom P, Litwin S, López M, Lee L, et al. Evaluation of nilotinib (N) in advanced GIST previously treated with imatinibmesylate (IM) and sunitinib (S). *J Clin Oncol.* 2010;28:15s, abstr 10090.
  35. Guo T, Agaram NP, Wong GC, Hom G, D'Adamo D, Maki RG, et al. Sorafenib inhibits the imatinib-resistant KITT670I gatekeeper mutation in gastrointestinal stromal tumor. *Clin Cancer Res.* 2007;13(16):4874-81.
  36. Italiano A, Cioffi A, Maki RG, Schöffski P, Rutkowski P, Le Cesne A, et al. Patterns of care, prognosis, and survival of patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) refractory to first-line imatinib and second-line sunitinib. *J Clin Oncol.* 2011;29:abstr 10044.
  37. Agaram NP, Laquaglia MP, Ustun B, Guo T, Wong GC, Socci ND, et al. Molecular characterization of pediatric gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res.* 2008;14(10):3204-15.
  38. Pierotti MA, Tamborini E, Negri T, Prisl S, Pilotti S. Targeted therapy in GIST: in silico modeling for prediction of resistance. *Nat Rev Clin Oncol.* 2011;8(3):161-70.

# Recomendaciones para los autores

La *Revista Colombiana de Hematología y Oncología (RCHO)* es la publicación oficial de la *Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO)*, tiene carácter trimestral y su finalidad es la expansión y difusión del conocimiento relacionado con la hematología, la oncología y otras áreas afines. La RCHO publica artículos sobre mecanismos moleculares relacionados con el desarrollo de diversas neoplasias; epidemiología del cáncer; características clínicas y tratamiento de diversos tumores y condiciones hematológicas benignas; y acciones de salud pública que permitan optimizar el control de la enfermedad a nivel local y global.

Se aceptarán para consideración manuscritos que contengan material original, entendiéndose que ni el artículo ni algunas partes de su contenido esencial, estadísticas o gráficas, hayan sido publicados o sometidos para publicación en otro medio diferente de la RCHO. No se aceptarán informes preliminares (resúmenes o carteles) presentados en reuniones científicas, ni informaciones periodísticas de reuniones programadas. Las copias de cualquier manuscrito entrarán a consideración del Comité Editorial de la revista, que asignará, después de una evaluación inicial, un par de revisores independiente, que no tendrá conocimiento del origen del manuscrito ni del nombre de los autores.

Excepcionalmente (por decisión del editor en jefe, ejecutivo o del Comité Editorial), podrán aceptarse publicaciones secundarias en el mismo idioma o en inglés, siempre y cuando cumplan ciertas condiciones que así lo justifiquen.

Los autores serán responsables de obtener el permiso para usar el texto, figuras o tablas de otras publicaciones. Los agradecimientos a las personas que presten el material deberán seguir las recomendaciones de los editores originales. De otra forma, se citarán el autor, el número de referencia y el editor. El material prestado deberá acompañarse de una carta de permiso por parte del dueño de los derechos de reproducción.

## Categorías de publicación

- Editoriales: corresponden con manuscritos breves que harán referencia a temas de interés, local e internacional, realizados a solicitud del editor jefe, ejecutivo o del Comité Editorial (extensión máxima 1.000 palabras).
- Artículos originales: manuscritos que reportan resultados originales de estudios realizados en cualquiera de las áreas cubiertas por la RCHO. Se incluyen en esta categoría las revisiones sistemáticas y los metaanálisis, siempre y cuando cumplan con la rigurosidad metodológica que requiere este tipo de trabajos (idealmente seguirán el formato descrito por la colaboración Cochrane, <[www.cochrane.org](http://www.cochrane.org)>) (extensión máxima 4.000 palabras, 3 figuras, 4 tablas, 1 anexo o apéndice).
- Artículos de revisión: manuscritos resultado de una consulta cuidadosa y crítica de la bibliografía existente sobre un tema, que proporcionan una actualización narrativa y específica que sugiere pautas para nuevas investigaciones (extensión máxima 5.000 palabras, 3 figuras, 3 tablas, 1 anexo o apéndice).
- Casos clínicos: consisten en la presentación de casos clínicos de interés para la práctica hematológica y oncológica rutinaria, lo que implica una contribución significativa para la toma de decisiones y el desarrollo de la investigación (extensión máxima 1.500 palabras, 3 figuras, 1 tabla).
- Investigación en hematología y oncología: manuscritos que aportan al desarrollo del conocimiento referente a la metodología de la investigación en hematología y oncología. En lo posible, se desarrollarán por solicitud del editor jefe, ejecutivo o Comité Editorial (extensión máxima 2.500 palabras, 1-2 figuras, 2 tablas).
- Imágenes en hematología y oncología: presentación sucinta e ilustrada de un tema que muestra de forma didáctica un concepto referente a una enfermedad o diagnóstico hematológico u oncológico (extensión máxima 500 palabras, 2-3 figuras en formato de alta resolución: .tif).

- Cartas al editor: las cartas comentarán el contenido de la revista o algún tema de interés común para los profesionales relacionados con la hematología, la oncología y otras áreas afines; en lo posible, serán enviadas a los correos electrónicos descritos antes de la presentación del siguiente número (extensión máxima 500 palabras).
- Artículos especiales: la revista no publicará de manera rutinaria manuscritos especiales, excepto un archivo histórico que se incluirá en cada número a consideración del editor jefe, ejecutivo o del Comité Editorial.

## Sometimiento de los manuscritos

Del material, deberá enviarse el original y una copia completa en papel blanco, tamaño carta, a doble espacio, con márgenes de 2,5 cm y letra Arial 12 puntos. Las páginas de cada sección deberán estar en hojas separadas (hoja de presentación, resumen, abstract, texto, agradecimientos, referencias, tablas y figuras). El autor deberá enumerar las páginas de forma consecutiva empezando por la del título.

Dirija la correspondencia al editor jefe de la RCHO, en la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología, localizada en la carrera 12 N° 97-80 Oficina 607, Edificio Punto Empresarial (Bogotá, Colombia) o a los correos electrónicos [achoc@etb.net.co](mailto:achoc@etb.net.co) o [a\\_cardonaz@yahoo.com](mailto:a_cardonaz@yahoo.com). El contenido debe adjuntar una copia en formato magnético (CD o memoria USB), siguiendo el formato Word 2003-2007 o Vista.

- Carta de presentación: el autor o autores deberán adjuntar una carta de presentación que aclare que el manuscrito no ha sido publicado parcial o totalmente en revistas en formato físico o digital (e-journal), y que es aceptado por todos los autores (firmas completas).
- Formato para sometimiento del manuscrito: incluye el título, el autor corresponsal y sus datos, la firma del resto de los autores, así como la declaración de derechos de autor. En esta se debe indicar si se presenta cualquier conflicto de interés.
- Declaración de conflicto de interés: solo se completará si el autor marcó "Sí" en el formato anterior. En caso de existir un conflicto, no se comprometerá la publicación del artículo mientras se informe (cada autor deberá describir cualquier interés financiero directo o indirecto que pudiera haber afectado el desarrollo o los resultados del proyecto editorial). Si el autor o autores no tienen seguridad respecto del conflicto de interés, deberán revelar al Comité Editorial todos los detalles relacionados y la publicación de esta información estará a discreción del director jefe o ejecutivo.

## Proceso de revisión

Una vez recibido el manuscrito (cumpliendo con todos los requisitos mencionados anteriormente), se le asignará un número que lo registrará en una base de datos identificando en adelante su evolución. Cada manuscrito será presentado en el Comité Editorial, donde se designará un revisor inicial que evaluará su pertinencia y relevancia, comentándola a la totalidad del grupo. En caso de ser aceptado, se dará paso a la revisión pareada externa por solicitud, excepto para los editoriales, la sección de investigación en hematología y oncología, las imágenes en hematología y oncología, y las cartas al editor. El Comité Editorial agradece que los autores sugieran en la carta de presentación al menos dos revisores potenciales, y la decisión sobre la aceptación, el rechazo y la necesidad de modificaciones se comunicarán al autor corresponsal vía correo electrónico. No se retornará ningún material de los artículos aceptados o rechazados.

## Presentación de manuscritos

Esta guía está basada en los Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, publicados en *Ann Intern Med* 1997;126(1):36-47. (Versión original actualizada en <[www.icmje.org](http://www.icmje.org)>),

según las normas del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas (CIDRM), en su quinta edición. Publicación original del grupo de Vancouver (1978) (<www.wame.org>).

- Idioma: se publicarán artículos en español y en inglés (en ambos casos deberán contener un resumen y el abstract).
- Hoja de presentación del manuscrito: en una página independiente se presentará el título, que debe ser conciso y descriptivo, no declarativo. Incluya los autores en el orden de aparición indicando solamente un nombre y un apellido. Si el autor solicita en la publicación más de un apellido, esto se realizará con una sola palabra, uniendo los apellidos por un guión. Incluya la filiación institucional de cada autor señalando el departamento y la institución. La filiación institucional será incluida en una nota a pie de página en cada artículo. Identifique el autor corresponsal que mantendrá la comunicación con el Comité Editorial mencionando el nombre, la dirección completa, el teléfono, un correo electrónico principal y otro alternativo. Para los artículos originales, describa de manera breve y concisa las fuentes de financiación del estudio si las hubo.
- Palabras claves: se deben incluir entre 3 y 10 palabras claves, que serán extraídas de los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) para español, y del Medical Subject Headings (MeSH) para inglés.
- Abreviaciones: excepto para las unidades de medida (medidas internacionales), las abreviaciones deben evitarse. Solo se aceptarán siglas y abreviaciones reconocidas internacionalmente. La primera vez que una abreviación aparezca deberá estar precedida del texto que explica su significado.

## Contenido

### Artículos originales

- Resumen: deberá figurar en una hoja aparte, en español, y con una extensión máxima de 250 palabras. Tendrá que ser estructurado, incluyendo cuatro elementos: objetivos, métodos, resultados y conclusiones, los cuales describirán en forma breve el problema incluido en el estudio, cómo fue realizado, los resultados y qué concluyen los autores a partir de estos. En paralelo, se sugiere la remisión del abstract, que deberá seguir los mismos parámetros.
  - Introducción: establecerá el propósito del artículo y resumirá la base de la observación. Tendrá que citar las referencias en estricto orden de aparición y no incluirá datos o conclusiones del trabajo reportado.
  - Métodos: describirá el formato utilizado para la selección de los sujetos en estudio (pacientes o animales, incluyendo controles). Mencione las características de los sujetos. Identifique los métodos, aparatos (nombre del fabricante y dirección en paréntesis) y procedimientos con suficiente detalle para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Identifique las referencias de métodos estándares, incluyendo la estrategia estadística. Describa los procedimientos nuevos o que hayan sido sustancialmente modificados, presente las razones para usarlos y evalúe sus limitaciones. Identifique con precisión todos los medicamentos, químicos y sustancias biológicas utilizadas, incluyendo los nombres genéricos, las dosis y las rutas de administración.
- Describa los modelos estadísticos con suficiente detalle como para que un lector con conocimiento y acceso a los datos originales verifique los resultados reportados. Cuando sea posible, cuantifique los hallazgos y preséntelos con indicadores apropiados, describiendo los errores de medición o variabilidad (como intervalos de confianza). Evite mencionar solo los valores "P" cuando está examinando pruebas de hipótesis. Discuta la elegibilidad de los sujetos de experimentación, aporte detalles sobre la aleatorización y el cegamiento de las observaciones. Reporte las pérdidas o deserciones en los ensayos clínicos, y especifique los programas o paquetes estadísticos empleados.
- Resultados: presente los resultados en secuencia lógica, incluya cuadros estadísticos e ilustraciones. Evite repetir en el texto los datos de las tablas y enfatice o resuma solo las observaciones más importantes. Use gráficas como alternativas a los cuadros estadísticos con muchas entradas y no duplique los datos.
  - Discusión: resalte los aspectos nuevos e importantes del estudio y las conclusiones derivadas de este. No repita en detalle los datos u

otro material dado en la introducción o los resultados. Incluya en la discusión las implicaciones de sus hallazgos, así como las limitaciones y los aportes para futuras investigaciones. Relate las observaciones relevantes de otros estudios similares y relacione las conclusiones con los objetivos del estudio, evitando calificar o concluir a partir de lo obtenido. Intente establecer nuevas hipótesis cuando se requiera, pero menciónelas claramente como tales.

### Artículos de revisión

El Comité Editorial considera conveniente que estos artículos presenten por lo menos entre 25 y 30 referencias bibliográficas. Una de las secciones del artículo deberá establecer los procedimientos involucrados para encontrar las fuentes de información (revistas, libros, documentos y otras consultas). El manuscrito debe incluir el tratamiento a fondo de un tema específico, realizando una amplia revisión bibliográfica, su análisis y los comentarios acerca de los trabajos de otros autores.

- Resumen: máximo 250 palabras, no estructurado.
- Introducción: debe establecer el propósito y fundamento de la revisión. Se recomienda incluir un párrafo independiente que describa los procedimientos para la búsqueda y los criterios de selección de la información.
- Desarrollo de tema: debe incluir un análisis crítico de la literatura y datos propios de los autores. En lo posible, se sugiere contemplar al menos dos referencias locales o regionales, obtenidas en índices internacionales, como Lilacs. El manuscrito tendrá que incluir tablas, esquemas y figuras que lo hagan ágil, ofreciendo una comprensión rápida de su contenido. El desarrollo del tema se puede estructurar en capítulos de acuerdo con la temática establecida y estos, a su vez, pueden organizarse mediante subtítulos. Tal organización debe seguir una frecuencia lógica.
- Conclusiones: se sugiere incluir algunas consideraciones para quienes toman decisiones sobre el tema.

### Casos clínicos

- Resumen: de máximo 150 palabras, no estructurado.
- Introducción: debe establecer el propósito y justificación del reporte de caso.
- Descripción del caso: debe ser descriptivo, secuencial y seguir en lo posible un orden temporal.
- Discusión: explique las consideraciones éticas y precauciones tomadas para proteger la confidencialidad del paciente. Se recomienda incluir al menos 10 referencias bibliográficas.

### Imágenes en hematología y oncología

Debe incluir un comentario corto que resalte la importancia del tema ilustrado, extremando la nitidez de los hallazgos reportados señalándolos con símbolos. Intente no realizar montajes ni hacer leyendas incorporadas. Estas deben presentarse en una hoja aparte y ser explicativas, para no tener que recurrir al texto.

### Cartas al editor

Las cartas deberán recibirse dentro de las cuatro semanas de la publicación del artículo al que se hace referencia.

### Referencias (para todas las categorías de publicación)

Las referencias deben ser escritas a doble espacio y numeradas consecutivamente como hayan sido citadas. Las referencias citadas en las leyendas de gráficas o figuras deben ser numeradas de modo que ellas estén en secuencia con las referencias citadas en el texto. El estilo de las referencias es el mismo del Index Medicus. Escriba todos los autores cuando son seis (6) o menos; cuando haya siete (7) o más, escriba los seis (6) primeros y luego "et al.". Las referencias numeradas, como comunicaciones personales, datos no publicados y manuscritos como "en preparación" o "remitido para publicación", serán aceptadas siguiendo los lineamientos internacionalmente descritos.

# Formato para el sometimiento de manuscritos a la revista colombiana de hematología y oncología (RCHO)

Número de radicación del manuscrito		
Título del manuscrito		
Autor principal		
Autor corresponsal	Nombre	
	Dirección	
	Teléfono	
	Fax	
	Correo electrónico	
Fecha de remisión		

## Autoría

Los autores, firmantes, declaramos haber revisado y convalidado el contenido del manuscrito, incluyendo los cuadros, tablas y figuras. De igual forma, aprobamos el orden de aparición de los autores y, por ende, su publicación en formato físico y digital. Como autores, certificamos que ningún material contenido en él ha sido incluido total o parcialmente en otro texto, ni está siendo sometido a consideración en ninguna otra revista, ni ha sido aceptado para publicar, ni se ha publicado en otro idioma.

Todos los autores certificamos haber contribuido con el material científico, con el análisis de los datos y con la redacción del manuscrito, lo que nos hace responsables de su contenido. No hemos conferido ningún derecho o interés a terceras personas; y notificamos que las figuras e ilustraciones no han sido alteradas digitalmente y representan fielmente los hechos informados.

## Exoneraciones

Los abajo firmantes declaran no tener asociación comercial que pueda generar conflictos de interés en relación con la información

Todos los autores deberán reportar las relaciones personales que hubieren influido la realización del trabajo y las fuentes de financiación del estudio o cualquier otro interés comercial adquirido o no con un promotor. Si los autores no están seguros de lo que podría considerarse un conflicto de interés, deberán enumerar y revelar todos los detalles que quedarán a juicio del Comité Editorial. La publicación de esta información estará a discreción del subcomité ejecutivo de la RCHO.

Autor	Empleo directo o posición de liderazgo	Consultor o asesor	Propietario de stock	Honorarios	Fondos para investigación	Otro tipo de remuneración

Por favor especifique con una X el tipo de conflicto de interés; en caso de tener alguno, declare en el siguiente segmento los detalles.

---



---



---



---

incluida en el manuscrito, con excepción de lo que se declare explícitamente en este formato (Anexo 1) (propiedad equitativa, patentes, contratos de licencia, asociaciones institucionales o corporativas). Las fuentes de financiación del trabajo se han incluido en la carátula del manuscrito y dejamos constancia de haber obtenido el consentimiento informado de los pacientes sujetos a la investigación, siguiendo los principios éticos contenidos en la Declaración de Helsinki. En caso de implicar conflictos éticos, el manuscrito se acompañará de un resumen ejecutivo del protocolo que debió haberse sometido a los comités institucionales de ética.

## Sesión de derechos para las copias y reproducción

Los autores transferimos mediante este documento todos los derechos, título e intereses del presente trabajo, así como los beneficios de copia en todas las formas y medios conocidos y su reproducción impresa o digital. En caso de no ser publicado el manuscrito, la RCHO retornará los derechos enunciados a sus autores.

## Firmantes

Nombre	Firma

## Declaración de conflictos de interés

Número radicación del manuscrito
Título del manuscrito
Autor principal
Autor corresponsal



# Formato para revisión inicial de manuscritos

## Evaluación inicial

Número de radicación del manuscrito (diligenciado por el asistente del editor)		
Título del manuscrito		
Título abreviado del manuscrito		
Tipo de estudio		
Autor corresponsal	Nombre	
	Dirección de correspondencia	
	Teléfono	
	Fax	
	Correo electrónico	
Revisor inicial asignado		
Fecha de asignación		
Tipo de recomendación	Se acepta para revisión editorial por pares	
	Se retorna a los autores para modificaciones de fondo	
	Se rechaza	
Fecha devolución del formato para evaluación inicial		
Firma del revisor		
Firma del editor		

## Formato para el sometimiento de manuscritos 'Revista Colombiana de Hematología y Oncología (RCHO)'

Número de radicación del manuscrito	
Título del manuscrito	
Autor principal	
Autor corresponsal	Nombre
	Dirección
	Teléfono
	Fax
	Correo electrónico
Fecha de remisión	

### Autoría

Los autores, firmantes, declaramos haber revisado y convalidado el contenido del manuscrito, incluyendo los cuadros, tablas y figuras. De igual forma, aprobamos el orden de aparición de los autores y, por ende, su publicación en formato físico y digital. Como autores, certificamos que ningún material contenido en él ha sido incluido total o parcialmente en otro texto, ni está siendo sometido a consideración en ninguna otra revista, ni ha sido aceptado para publicar, ni se ha publicado en otro idioma.

Todos los autores certificamos haber contribuido con el material científico, con el análisis de los datos y con la redacción del manuscrito, lo que nos hace responsables de su contenido. No hemos conferido ningún derecho o interés a terceras personas; y notificamos que las figuras e ilustraciones no han sido alteradas digitalmente y representan fielmente los hechos informados.

### Exoneraciones

Los abajo firmantes declaran no tener asociación comercial que pueda generar conflictos de interés en relación con la información incluida en el manuscrito, con excepción de lo que se declare explícitamente en este formato (Anexo 1) (propiedad equitativa, patentes, contratos de licencia, asociaciones institucionales o corporativas). Las fuentes de financiación del trabajo se han incluido en la carátula del manuscrito y dejamos constancia de haber obtenido el consentimiento informado de los pacientes sujetos a la investigación, siguiendo los principios éticos contenidos en la Declaración de Helsinki. En caso de implicar conflictos éticos, el manuscrito se acompañará de un resumen ejecutivo del protocolo que debió haberse sometido a los comités institucionales de ética.

### Sesión de derechos para las copias y reproducción

Los autores transferimos mediante este documento todos los derechos, título e intereses del presente trabajo, así como los beneficios de copia en todas las formas y medios conocidos, y su reproducción impresa o digital. En caso de no ser publicado el manuscrito, la RCHO retornará los derechos enunciados a sus autores.

### Firmantes

Nombre	Firma

### Declaración de conflictos de interés

Número radicación del manuscrito	
Título del manuscrito	
Autor principal	
Autor corresponsal	

Todos los autores deberán reportar las relaciones personales que hubieren influido la realización del trabajo y las fuentes de financiación del estudio o cualquier otro interés comercial adquirido o no con un promotor. Si los autores no están seguros de lo que podría considerarse un conflicto de interés, deberán enumerar y revelar todos los detalles que quedarán a juicio del Comité Editorial. La publicación de esta información estará a discreción del subcomité ejecutivo de la RCHO.

Autor	Empleo directo o posición de liderazgo	Consultor o asesor	Propietario de stock	Honorarios	Fondos para investigación	Otro tipo de remuneración
1						
2						
3						
18						
19						
20						

Por favor especifique con una X el tipo de conflicto de interés; en caso de tener alguno, declare en el siguiente segmento los detalles.

---



---



---



---

## Formato para revisión editorial por pares - RCHO

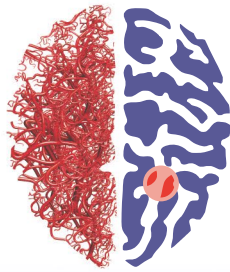
### Evaluación por pares externos

Número de radicación del manuscrito (diligenciado por el asistente del editor)	
Título del manuscrito	
Título abreviado del manuscrito	
Tipo de estudio	
Revisor inicial asignado	
Fecha de asignación del revisor inicial	
Fecha devolución del formato para evaluación inicial	
Revisor externo asignado	
Fecha de asignación para revisión externa	
Fecha devolución del formato para evaluación externa	
Recomendación del evaluador externo	Se acepta para publicación sin modificaciones
	Se acepta para publicación con modificaciones
	Se rechaza

Nombre del revisor externo	
Párrafo y línea	Observación



# Neuro-Oncología



## REDLANO CONGRESO 2012



17 y 18

de Agosto de 2012

Ciudad de Panamá

### SPEAKERS SPEAKER



**David W. Roberts, MD.**

Dartmouth-Hitchcock Medical Center Lebanon, New Hampshire, EEUU



**James J. Vredenburg, MD.**

Division Médica de Oncología, Duke - Inglaterra



**Patrick Y. Wen, MD.**

Profesor de Neurología Facultad de Medicina de Harvard, EEUU



**Anita Mahajan, MD.**

Profesora, Departamento de Oncología Radioterápica, la Universidad de Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, EE.UU.



**Esther Arbona Haddad, MD.**

Clínica Grupo Arsuve, Caracas – Venezuela



**Camilo Fadul, MD.**

Dartmouth Medical School, Norris Cotton Cancer Center y Dartmouth-Hitchcock Medical Center Lebanon, New Hampshire, EE UU



**León Darío Ortiz, MD.**

Instituto de Cancerología, Clínica las Américas Medellín, Colombia



**Andrés Cardona, MD.**

Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá, Colombia