

REVISTA COLOMBIANA DE
**HEMATOLOGÍA
Y ONCOLOGÍA**



ACHO

REVISTA COLOMBIANA DE
HEMATOLOGÍA
Y ONCOLOGÍA



ACHO

Invitación del Comité Editorial a los lectores

“No todo lo que puede ser contado cuenta, ni todo lo que cuenta se puede contar”.

(Einstein, 1954)

Del médico como escritor puede encontrarse a Antón Chéjov, Oliver Wendell Holmes, Sir Arthur Conan Doyle, Somerset Maugham, James Joyce, William Carlos Williams, Gertrude Stein, Elías Nandino, Pío Baroja, Tomás Morales, Mariano Azuela, Manuel Eulogio Carpio, Miguel Torga, Julio Dinis, John Keats, William Somerset Maugham, François Rabelais, Louis-Ferdinand Céline, Georg Büchner, Alfred Döblin, Mijaíl Bulgákov, y una larga lista de autores entre arcanos y contemporáneos.

Que un médico se dedique a escribir puede deberse a múltiples factores: la ansiedad, la erudición, la deontología, y aún más por ignorancia. Sin embargo, lo importante de todos aquellos que se han atrevido a plasmar una letra en millares de libros y revistas tiene relación con el poder de descifrar una metáfora (en la historia médica, las metáforas tienen una relación directa con la detección de las enfermedades en la práctica clínica rutinaria). El Comité Editorial de la **Revista Colombiana de Hematología y Oncología (RCHO)** invita a todos los miembros de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología, al igual que a los profesionales de otras ciencias afines, desprevénidos y congéneres, a divulgar su experiencia para enaltecer el saber.

Finalmente, y haciendo honor al retruécano del epígrafe de este breve texto, lo que no se ha escrito no existe.

Miembros de la Junta Directiva ACHO 2011-2013

Presidente

Raimundo Manneh, MD

Vicepresidente

Carmen Rosales, MD

Secretaria

Vannesa Ospina, MD

Tesorero

Carlos Varón, MD

Vocales

Claudia Patricia Casas, MD, MSc
Andrés Felipe Cardona, MD, MSc, PhD^c
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^c
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 ESE
(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

JULIO DE 2012 • VOLUMEN 1 - NÚMERO 2 [Publicación oficial 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^c
Grupo de Radioterapia
Clínica del Country (Bogotá, Colombia)

EDITORES ASOCIADOS

Ana María González, MD, MSc, PhD^c
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

Contáctenos para inquietudes y sugerencias en:
editor@acho.org o 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. La *Revista Colombiana de Hematología y Oncología* se encuentra incluida en Imbiomed (<<http://www.imbiomed.com>>).

REVISTA COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

[Publicación oficial de la ACHO] JULIO DE 2012 • VOLUMEN 1 - NÚMERO 2

EDITORIALES

- 8** Otra revista médica ¿se justifica?
Diego Soto
- 9** Genotipificación a gran escala en cáncer de pulmón
Noemí Reguart, Andrés Felipe Cardona, Mauricio Cuello, Óscar Arrieta
- 12** Evidencia
Mauricio Lema

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 15** Entendimiento y entrenamiento en medicina basada en evidencia (MBE): una encuesta estructurada a hematólogos y oncólogos de Colombia (ONCOLGroup)
Henry Alberto Becerra, Andrés Felipe Cardona, Ludovic Reveiz, Arturo Martí Carvajal, Andrés Acevedo, Myriam Rodríguez, Diana Rivera, Hernán Carranza, Carlos Vargas, Jorge Miguel Otero, Juan Felipe Combariza, Claudia Casas, Leonardo Rojas, Alejandro Reyes, Mauricio Cuello, Óscar Arrieta
- 25** Análisis de la codeleción 1p19q como marcador pronóstico en pacientes con glioblastoma primario
Andrés Felipe Cardona, León Darío Ortiz, Henry Becerra, Enrique Jiménez-Hakim, Fernando Hakim, Juan Armando Mejía, Sonia Bermúdez, Nicolás Useche, Carlos Emilio Restrepo, Silvia Serrano, Hernán Carranza, Carlos Vargas, Jorge Miguel Otero, Álvaro Muñoz, Pilar Archila, Orlando Ricaurte, Ludovic Reveiz, July Katherine Rodríguez, Andrés Acevedo, Germán Peña, Diana Torres
- 33** Evaluación de la trombolisis dirigida por catéter para el manejo de la trombosis venosa profunda iliofemoral extensa
Andrés Acevedo, Hugo Páez, Aníbal Morillo, Alberto Muñoz, Guillermo Quintero, Myriam Rodríguez, Andrés Felipe Cardona

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 46** ALKímia: transmutaciones en cáncer de pulmón
Andrés Felipe Cardona, Noemí Reguart, Pilar Archila, Carlos Vargas, Hernán Carranza, Jorge Miguel Otero, Ludovic Reveiz, Henry Becerra, Andrés Acevedo, Diana Torres, Silvia Serrano, July Katherine Rodríguez, Leonardo Rojas, Orlando Ricaurte, Mauricio Cuello, Óscar Arrieta

ARTÍCULO ESPECIAL

- 59** Un esbozo de la historia de la hematología en Colombia
Hernando Sarasti

IMÁGENES EN HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

- 64** Tumor de células de Merkel
John Jairo Franco, Diana Karina Tobón, Freddy Galvis

REPORTE DE CASO

- 66** Genotipificación del adenocarcinoma de pulmón: del laboratorio al paciente
Andrés Felipe Cardona, Hernán Carranza, Luis Gerardo García-Herreros, Julio César Granada, Carlos Vargas, Jorge Miguel Otero, Silvia Serrano, July Katherine Rodríguez, Diana Torres, Noemí Reguart

CARTAS AL EDITOR

- 72** Indicaciones de los medicamentos POS según el Invima: Macondo conquista a Colombia
Mauricio Lema
- 74** Aproximación amistosa al tratamiento personalizado del adenocarcinoma de pulmón
Leonardo Rojas

75 RECOMENDACIONES PARA LOS AUTORES

ANUNCIOS ACHO

- 80** Congreso REDLANO 2012 (Panamá)

REVISTA COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

[Publicación oficial de la ACHO] JULIO DE 2012 • VOLUMEN 1 - NÚMERO 2

EDITORIALS

- 8** Another medical journal it's justified?
Diego Soto
- 9** Large-scale genotyping of lung cancer
Noemí Reguart, Andrés Felipe Cardona, Mauricio Cuello, Óscar Arrieta
- 12** Evidence
Mauricio Lema

ORIGINAL ARTICLES

- 15** Understanding and training in evidence-based medicine: a comprehensive survey from Colombian hematologists/oncologists (ONCOLGroup)
Henry Alberto Becerra, Andrés Felipe Cardona, Ludovic Reveiz, Arturo Martí Carvajal, Andrés Acevedo, Myriam Rodríguez, Diana Rivera, Hernán Carranza, Carlos Vargas, Jorge Miguel Otero, Juan Felipe Combariza, Claudia Casas, Leonardo Rojas, Alejandro Reyes, Mauricio Cuello, Óscar Arrieta
- 25** Analysis of 1p19q codeletion as a prognostic marker for patients with primary glioblastoma
Andrés Felipe Cardona, León Darío Ortiz, Henry Becerra, Enrique Jiménez-Hakim, Fernando Hakim, Juan Armando Mejía, Sonia Bermúdez, Nicolás Useche, Carlos Emilio Restrepo, Silvia Serrano, Hernán Carranza, Carlos Vargas, Jorge Miguel Otero, Álvaro Muñoz, Pilar Archila, Orlando Ricaurte, Ludovic Reveiz, July Katherine Rodríguez, Andrés Acevedo, Germán Peña, Diana Torres
- 33** Evaluation of catheter-directed thrombolysis for extensive iliofemoral deep venous thrombosis
Andrés Acevedo, Hugo Páez, Aníbal Morillo, Alberto Muñoz, Guillermo Quintero, Myriam Rodríguez, Andrés Felipe Cardona

REVIEW ARTICLE

- 46** ALKchem: transmutations of lung cancer
Andrés Felipe Cardona, Noemí Reguart, Pilar Archila, Carlos Vargas, Hernán Carranza, Jorge Miguel Otero, Ludovic Reveiz, Henry Becerra, Andrés Acevedo, Diana Torres, Silvia Serrano, July Katherine Rodríguez, Leonardo Rojas, Orlando Ricaurte, Mauricio Cuello, Óscar Arrieta

SPECIAL ARTICLE

- 59** An outline of the history of hematology in Colombia
Hernando Sarasti

IMAGES IN HEMATOLOGY AND ONCOLOGY

- 64** Merkel cell tumor
John Jairo Franco, Diana Karina Tobón, Freddy Galvis

CASE REPORTS

- 66** Genotyping lung adenocarcinoma: from bench to bedside
Andrés Felipe Cardona, Hernán Carranza, Luis Gerardo García-Herreros, Julio César Granada, Carlos Vargas, Jorge Miguel Otero, Silvia Serrano, July Katherine Rodríguez, Diana Torres, Noemí Reguart

LETTERS TO THE EDITOR

- 72** POS drug indications under Invima: Macondo conquest Colombia
Mauricio Lema
- 74** A friendly approach to personalized treatment in lung adenocarcinoma
Leonardo Rojas

75 AUTHORS INSTRUCTIONS

ACHO ANNOUNCEMENTS

- 80** REDLANO Congress 2012 (Panama)

Otra revista científica médica ¿se justifica?

Another medical journal it's justified?

► Diego Soto¹

¹Profesor emérito, Ortopedia Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología ESE (Bogotá, Colombia).

Hasta hace relativamente no muchos años, la bibliografía médica colombiana no se distinguía por ser muy amplia, ni tampoco por ser de obligada consulta, al menos dentro del concierto latinoamericano. Por ventura, poco a poco y con el tiempo, las pocas publicaciones científicas que había se volvieron numerosas, muy importantes y de una calidad extraordinaria la mayoría de las veces. Se dio un gran paso desde el grupo de revistas científicas, que, de inmediato, se dividieron en dos: las de índole quirúrgica, que se referían tan solo a aquellas especialidades en las que la cirugía tenía su papel primordial, y las no quirúrgicas, que se involucraban todas dentro de la medicina interna.

De este grupo, comenzaron a aparecer las de cardiología, las de las enfermedades del aparato respiratorio, y, de allí, se pasó a las de gastroenterología y nefrología. Pioneros de ellas lo fueron eminentes internistas en la época del “médico internista” que abarcaba, o debería abarcarlo, todo de la medicina interna, para ver de lo que somos testigos hoy y es que no solamente en número, sino en calidad, y de acuerdo con las múltiples especialidades médicas, nuestra bibliografía colombiana se volvió grande e importante.

El doctor Andrés Felipe Cardona es el editor jefe de la hoy constituida nueva *Revista Colombiana de Hematología y Oncología*; hablar de sus méritos personales y de su preparación científica es absolutamente innecesario, porque, no obstante su juventud, ya es un afamado médico que campea en estas dos especialidades o subgrupos con gran y reconocida eficiencia, además de la experiencia en publicaciones como la revista del Instituto Nacional de Cancerología, en la cual colaboró por muchos años. Se separaron un día, el doctor Cardona y su grupo de las publicaciones de la medicina interna, y hoy empiezan con respeto y con expectativa general en el número primero de la hematología propiamente dicha y en el muy proceloso campo de la oncología.

Hasta hace muy poco tiempo, todo caía en el campo de las anemias, de los grupos sanguíneos, y, en cuanto

a la oncología, de las leucemias, mielomas, linfomas y tumores sólidos. Hoy vemos qué avance tan inusitado tiene esta especialidad, con un crecimiento científico ejemplar, que ayuda de qué manera a la medicina en el proceso de solucionar tantos problemas, aclarando patologías hemáticas y demostrando que ya no son algunas entidades exóticas, sino enfermedades del diario común. Por ejemplo, es verdaderamente digno de destacarse el estudio y conocimiento de la patogenia de la hemofilia, y, de otro lado, las clasificaciones dentro de las anemias que hoy aclaran muchas confusiones y dudas. No nombremos más avances reconocidos, porque se haría interminable.

Con toda franqueza, reconozco que se me ha hecho una enorme distinción y honor al pedirme que yo fuera el escritor de este editorial que da bienvenida a la revista científica. Personas muchísimo más calificadas que yo debieran estar escribiendo este texto, comoquiera que reconozco estar yo, en cuanto a conocimiento se refiere, a distancias siderales en el campo y en los temas de la publicación a la que nos venimos refiriendo. Quizás acudieron a mí por mi reconocida experiencia como escritor médico en temas de patología traumática y ortopedia, así como también en todo lo referente a la patología esqueleto-motora, aunque no para darles consejo ni mucho menos orientaciones, en cuanto soy consciente de que ustedes, como calificados especialistas, muy poco lo necesitan.

Felicito a los miembros y a las directivas de esta Sociedad por el gran paso dado, esperando que el éxito les llegue inexorablemente. Por cierto, no guardo la más mínima duda de que pronto esta revista llegará a ocupar un lugar de privilegio en el concierto de la medicina nacional, por la calidad científica y personal de quienes serán sus autores, de la Junta Directiva y de los que ocuparán sus páginas con escritos y artículos de la mayor importancia y actualidad en la ya mencionada especialidad.

Congratulaciones y felicitaciones a ellos y a la medicina nacional por este nuevo progreso.

Genotipificación a gran escala en cáncer de pulmón

Large-scale genotyping of lung cancer

► Noemí Reguart¹, Andrés Felipe Cardona^{2,3}, Mauricio Cuello⁴, Óscar Arrieta⁵

¹Departamento de Oncología Médica, Sección Oncología Torácica, Hospital Clínico y Provincial de Barcelona (Barcelona, España).

²Grupo Oncología Clínica y Tradicional, Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

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

⁴Departamento Básico de Medicina, Hospital de Clínicas Universidad de la República (UdelaR) (Montevideo, Uruguay).

⁵Clinica de Oncología Torácica y Laboratorio de Oncología Experimental, Instituto Nacional de Cancerología de México (INCAN) (México D.F., México).

En los últimos 30 años, hemos observado, silentes, el incremento poético y progresivo de la tipificación a gran escala del genoma humano y de su vertiente tumoral¹. Hoy sabemos que el cáncer incluye más de 100 enfermedades genéticas diferentes, con diversos factores de riesgo y epidemiología, que se caracterizan por la proliferación incontrolada de células capaces de invadir tejidos más allá de los límites normales, generando metástasis en órganos distantes². Las fuentes de variabilidad genética asociadas a la enfermedad se deben en parte a la presencia de mutaciones que constituyen cambios estables en la secuencia de bases de un gen, que no se deben a segregación o recombinación durante la meiosis.

Estas alteraciones pueden ser sustituciones, deleciones, inserciones, inversiones y translocaciones, al igual que silenciosas o neutras, deletéreas o letales, sin sentido o con sentido equívoco. Algunas se consideran conductoras cuando confieren ventajas a la célula tumoral para evolucionar en el proceso de crecimiento, permitiéndole la selección positiva de la neoplasia. Por el contrario, muchas son pasajeras, porque no modifican el curso biológico de la enfermedad. Aproximadamente, 100.000 mutaciones somáticas se han reportado en el último cuarto de siglo desde que la primera se encontrara en el HRAS.

El cáncer de pulmón constituye una de las enfermedades más complejas, ya que contiene más de 33.000 alteraciones, de las que cerca de 500 se consideran dominantes^{3,4}. Globalmente, se están desarrollando cuatro esfuerzos para valorar más de 25.000 muestras que permitirán discriminar las mutaciones más relevantes en los adenocarcinomas, carcinomas escamosos y de célula pequeña (Lung Cancer Mutation Consortium, Institut National du Cancer, Collaborative Advanced Stage Tissue Lung Cancer, Cancer Research UK).

Recientemente, Sequist y colaboradores clasificaron 531 carcinomas de pulmón (431 utilizando la tecnología Snapshot versión 1 y empleando la versión 2); casi todas las muestras (528) fueron valoradas por FISH para el gen de fusión ALK/EML4. La mediana de edad de la población fue de 64 años, e incluyó un 58% de mujeres y 92% de caucásicos. El 24% eran nunca fumadores, la histología dominante fue el adenocarcinoma (81%) y el tiempo para la evaluación biológica fue de 2,8 semanas⁵. Se encontró alguna mutación en el 51% de las muestras, mientras el complemento se consideró negativo (figura 1); 25 pacientes tuvieron mutaciones complejas (2 o 3) y la distribución para los cambios más representativos fue del 13%, 24%, 5%, 5%, 4%, 2%, 2% y 1% para el EGFR, KRAS, ALK, TP53, PI3KCA, β -catenina, BRAF y NRAS, respectivamente. También se encontraron dos pacientes con alteraciones en el HER2 y una mutación del IDH1 (R132H).

El examen de la distribución demográfica y otras correlaciones clínicas con el genotipo demostró que los pacientes con mutaciones del EGFR solían ser mujeres de origen asiático que presentaban adenocarcinomas.

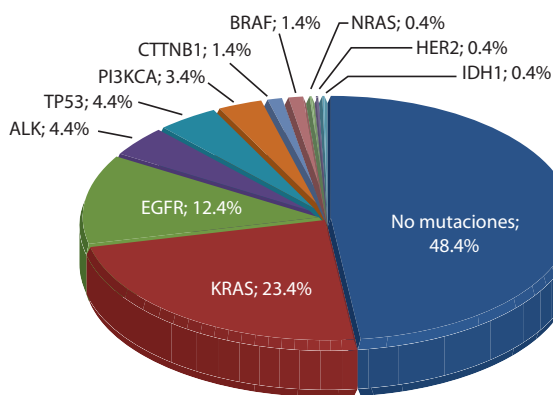


Figura 1. Distribución de las alteraciones genómicas dominantes en el cáncer de pulmón.

En esta cohorte, las mutaciones del KRAS estuvieron asociadas con la etnia caucásica ($p = 0.02$), con el fenotipo glandular ($p = 0.004$) y con una presentación más temprana de la enfermedad ($p = 0.002$). Las translocaciones del ALK se correlacionaron con una menor edad ($p < 0.001$) y con una mayor extensión de la patología ($p = 0.06$), mientras los cambios en el PI3KCA ocurrieron exclusivamente en los carcinomas escamosos.

Al igual que en otras series, la historia de exposición al humo por combustión de tabaco fue uno de los discriminantes primarios, puesto que, cuando esta fue menor, se documentó una asociación positiva con los cambios genómicos en el EGFR, ALK y β -catenina. En contraposición, los fumadores presentaron una mayor proporción de mutaciones en KRAS y NRAS. La supervivencia global (SG) para toda la población fue de 21.7 meses, con una notable reducción temporal en la población de mutados para el KRAS ($p = 0.04$).

Por el contrario, los sujetos portadores de mutaciones en el EGFR tuvieron una SG de 34.3 meses *versus* 20 meses para la población silvestre. El punto más sobresaliente del estudio fue que el 38% de los pacientes con un genotipo potencialmente modulable (EGFR, KRAS, ALK, BRAF, PI3KCA, HER2) fueron incluidos en algún estudio de terapia blanco⁵. Un análisis reciente realizado en China, en el que se utilizó un panel de genotipificación similar en pacientes nunca fumadores con adenocarcinoma, documentó una proporción impresionante (90%) de mutaciones en el EGFR, KRAS, ALK o HER2.

Estos hallazgos sustentan la importancia de valorar las diferencias étnicas existentes en el cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPCNP)⁶. En el pasado, Arrieta y colaboradores encontraron datos diferentes tras integrar los genotipos de más de 1.000 sujetos evaluados en cuatro países de América Latina⁷. Durante el último encuentro anual de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO, por su sigla en inglés), se abrieron puertas similares para los carcinomas escamosos^{8,9}.

En el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, se evaluaron 40 especímenes de carcinomas escamosos de pulmón, utilizando la plataforma SQ-MAP (Multiplex PCR) más la evaluación rutinaria de la amplificación del FGFR1 valorada por FISH (definido como CEP8 mayor o igual a 2 en más del 10% de las células), inmunohistoquímica para la pérdida de PTEN y Sequenom

MassARRAY para el PI3KCA⁸. También se incorporó la secuenciación exómica (Agilent Sure Select/Ion Torrent) de un panel de más de 80 oncogenes y genes supresores de tumor previamente reconocidos en cáncer de pulmón. La información estuvo disponible en más de 28 sujetos en los que se encontró una tasa de mutaciones del 60% (IC95% 37%-75%), siendo las más importantes la amplificación del FGFR1 (25%), la pérdida completa del PTEN (20%), las mutaciones del PI3KCA (11%) y las del KRAS (4%).

Por otra parte, el TCGA reclutó 178 pacientes con carcinomas escamosos en los que se realizó una amplia secuenciación exómica que documentó 13 genes alterados con extrema frecuencia (siendo los más importantes TP53, CDKN2A, PTEN, KEAP1, NFE2L2, RB1, NOTCH1, NF1, PI3K y AKT). En casi todas las muestras, se evidenció una pérdida universal del TP53 y del CDKN2A, mientras los cambios en NFE2L2/KEAP1 y PI3K/AKT estuvieron en el 35% y 43% de los tumores, respectivamente. La valoración de la expresión del mRNA distinguió cuatro subtipos tumorales, cada uno con un perfil mutacional típico; el primero, denominado clásico (37%), presentó alteraciones en NFE2L2, KEAP1 y FGFR1, y una elevada metilación debido a la exposición al tabaco. El segundo, llamado subtipo basal (24%), estuvo caracterizado por las alteraciones en las quinasas relacionadas con el FGFR1. El tercero, conocido como secretor (24%), tuvo cambios en el PDGFRA; y el último, denominado primitivo (15%), se asoció con mutaciones en RB1. De forma global, los carcinomas escamosos tuvieron una tasa de modificaciones genómicas del 72%, tres cuartas partes de ellas potencialmente modificables con medicamentos en curso de investigación⁹.

Hace poco, Pérez-Moreno y colaboradores recordaron las características típicas del fenotipo de los carcinomas escamosos, incluyendo la expresión de p63 y de la porción truncada N-terminal P40/TTF1¹⁰. En concordancia, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce cuatro variantes para este subtipo del CPCNP, considerando un patrón de células claras, otro de células pequeñas, otro papilar y el basaloide. La variante papilar demuestra un crecimiento endobronquial obstructivo que en algunos casos está limitado a la diseminación intraepitelial donde la invasión suele ser difícil de valorar.

Por otro lado, el histotipo basaloide se presenta con proliferación de células pluripotenciales de origen

Tabla 1. Paralelo de las alteraciones genómicas entre el carcinoma escamoso y el adenocarcinoma de pulmón

Anormalidad genética	Gen	Adenocarcinoma	Carcinoma escamoso	Terapia
Mutación TP53	17p13.1	36%	51%	Onix 015, SCH500
Amplificación PI3KCA	3q26.3	6%	33%	-
Amplificación SOX2	3q26.3-q27	Muy rara	23%	ZF-4203SKD
Amplificación FGFR1	8p12	1%	22%	BGJ398, AZD4547, E-3810, FP-1039, TKI258
Mutación PTEN	10q23.3	2%	10%	-
Amplificación MET	7q31.1	3-21%	3-21%	-
Pérdida PTEN	10q23.3	8-20%	8-20%	-
Mutación KRAS	12p12.1	21%	6%	Zelumetinib
EGFRvIII (mutación)	7p12	Muy rara	5%	Rindopepimut
Mutación LKB1	19p13.3	23%	5%	-
Mutación DDR2	1q23.3	1%	4%	Dasatinib
Sobreexpresión HER2	17q11.2-q12, 17q21	5-9%	3-5%	Trastuzumab
Mutación PI3KCA	3q26.3	3%	3%	PF-04691502, XL147, BKM120, BYL719, XL765, PX866, GDC-0941
Mutación BRAF	7p34	1-3%	2%	GSK2118436, vemurafenib
Mutación EGFR	7p12	10-15%	< 5%	Erlotinib, gefitinib, afatinib, dacomitinib, XL186
Mutación AKT1	14q32.32	Muy rara	1%	MK2206, GDC-0068
Mutación MET	7q31.1	2%	1%	Crizotinib, XL184, MetMAB, Arq197
Mutación HER2	17q11.2-q12, 17q21	2%	1%	MGAH22, afatinib, lapatinib
EML4-ALK	2p21, 2p23	2-7%	1%	Crizotinib

bronquial con mínima diferenciación escamosa y positividad para las citoqueratinas 5/6, CK1, CK10 y CK14, reconocida por el anticuerpo CK34βE12. A pesar de que la terapia estándar para los carcinomas escamosos sigue siendo la quimioterapia y de que hasta el momento no hay ningún estudio fase III que esté valorando terapias dirigidas para esta subpoblación específica, hay una pléyade de intervenciones en evaluación dirigidas en especial contra el FGFR1, DDR2, MET y PI3K/AKT. Por el momento, tendremos que aguardar por la evolución de estos estudios. La tabla 1 incluye un paralelo de las

frecuencias relativas para las mutaciones dominantes de los carcinomas escamosos *versus* los adenocarcinomas y sus tratamientos potenciales.

Los estudios mencionados a lo largo del presente editorial han abierto la caja de Pandora mostrándonos una nueva historia para la biología y la evolución clonal del CPCNP. Al igual que en la teogonía de Hesíodo, tendremos que urdir un engaño prometeico en contra del “mal” con la intención de modificar el daño creciente que las neoplasias ejercen sobre nuestra envejecida humanidad.

Referencias

1. Stratton MR, Campbell PJ, Futreal PA. The cancer genome. *Nature*. 2009;458(7239):719-24.
2. Krantiris TG, Cooper GM. Transforming activity of human tumor DNAs. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1981;78(2):1181-4.
3. Dias-Santagata D, Akhavanfard S, David SS, Vernovsky K, Kuhlmann G, Boisvert SL, et al. Rapid targeted mutational analysis of human tumours: a clinical platform to guide personalized cancer medicine. *EMBO Mol Med*. 2010;2(5):146-58.
4. Pao W, Kris MG, Iafrate AJ, Ladanyi M, Jänne PA, Wistuba II, et al. Integration of molecular profiling into the lung cancer clinic. *Clin Cancer Res*. 2009;15(17):5317-22.
5. Sequist LV, Heist RS, Shaw AT, Fidias P, Rosovsky R, Temel JS, et al. Implementing multiplexed genotyping of non-small-cell lung cancers into routine clinical practice. *Ann Oncol*. 2011;22(12):2616-24.
6. Sun Y, Ren Y, Fang Z, Li C, Fang R, Gao B, et al. Lung adenocarcinoma from East Asian never-smokers is a disease largely defined by targetable oncogenic mutant kinases. *J Clin Oncol*. 2010;28(30):4616-20.
7. Arrieta O, Cardona AF, Federico Bramuglia G, Gallo A, Campos-Parra AD, Serrano S, et al.; CLICaP. Genotyping non-small cell lung cancer (NSCLC) in Latin America. *J Thorac Oncol*. 2011;6(11):1955-9.
8. Paik PK, Hasanovic A, Wang L, Rektman N, Ladanyi M, Kris MG. Multiplex testing for driver mutations in squamous cell carcinomas of the lung. *J Clin Oncol*. 2012;30 (suppl; abstr 7505).
9. Govindan R, Hammerman PS, Hayes DN, Wilkerson MD, Baylin S, Meyerson M, on behalf of the Cancer Genome Atlas (TCGA) Group. Comprehensive genomic characterization of squamous cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol*. 2012;30 (suppl; abstr 7006).
10. Pérez-Moreno P, Brambilla E, Thomas R, Soria JC. Squamous cell carcinoma of the lung: molecular subtypes and therapeutic opportunities. *Clin Cancer Res*. 2012;18(9):2443-51.

Evidencia

Evidence

► Mauricio Lema¹

¹Departamento de Hematología y Oncología, Clínica de Oncología Astorga (Medellín, Colombia).

Me parece que fue ayer cuando mi padre, también médico, llevó a la casa un ejemplar de *Clinical Epidemiology, The Architecture of Clinical Research*, escrito por Alvan R. Feinstein de la Universidad de Yale¹. Aunque el libro fue publicado en 1985, tardó un par de años en caer en nuestras manos. Así era en ese entonces. Lo leí, lo releí y lo sigo leyendo hasta hoy. Se puede decir que la impronta de Feinstein sobre mí no ha cesado. Y es que Feinstein describió de una forma coherente y completa ese nuevo universo en el que habitaban los estudios clínicos, todos vestidos de estadística, en búsqueda de unas verdades que con frecuencia se ocultaban detrás de pequeños números. El rey era el ensayo clínico aleatorizado, controlado, prospectivo o RCT, por su sigla en inglés (idealmente, doble ciego). Con esta variedad de experimentación clínica, se controlaban los sesgos más peligrosos que amenazan al investigador en su búsqueda del efecto o desenlace. Para mi padre, graduado en los 60, el legado de Feinstein era poco menos que revolucionario. Era una especie de “revolución copernicana” en la acepción de Thomas Kuhn²: un cambio paradigmático definitivo. Y es que mi padre vivió la era anterior a esta revolución, la era de la autoridad: de la medicina basada en la eminencia con su arbitrariedad paralizante, la del magister dixit.

La medicina basada en la autoridad tampoco satisfizo a Archie Cochrane, un inquieto médico escocés que se dio cuenta durante la Segunda Guerra Mundial de que los tratamientos médicos recomendados no tenían fundamento científico y que a menudo causaban más daño que beneficio. Él también descubrió en el RCT la herramienta fundamental para el avance de la ciencia. En su influyente libro de 1972, *Effectiveness and Efficiency: Random Reflections on Health Services*³, invitó a la comunidad científica a hacer una evaluación crítica y sistemática de la evidencia obtenida por RCT. Los RCT eran relativamente pocos y su diseminación era lenta; viajaban en barco en revistas que les llegaban a unos pocos que tenían acceso a ellos. Esos pocos los

adoptaban y adaptaban, y amparados en su autoridad los aplicaban.

Hacia fines de los 80, y en forma casi simultánea, explotaron las tecnologías de información, el número y complejidad de los ensayos clínicos, así como la tecnología biomédica. Súbitamente, las grandes universidades tuvieron acceso a la información biomédica catalogada en grandes bases de datos accesibles por ese milagro tecnológico que era la internet. En vez de confiar en la autoridad o experiencia, se podían interrogar en tiempo real los resultados de estudios que respondían las preguntas que nos hacíamos los clínicos. En esos mismos 80, Gordon Guyatt y su grupo de la Universidad de McMaster consolidaron un método para desenmascarar la evidencia oculta en la literatura biomédica. Lo llamó medicina basada en la evidencia (MBE).

La MBE consiste en la integración de la mejor evidencia investigativa con la experiencia clínica y los valores de los pacientes. El método, como lo describen en su manual David L. Sackett y colaboradores, consiste en la aplicación sistemática de cinco pasos: 1. Formulación de preguntas relevantes que pueden ser respondidas. 2. Ubicar la mejor evidencia que permita obtener la respuesta. 3. Evaluación crítica de la validez, impacto y aplicabilidad de la evidencia recabada. 4. Integrar esa evaluación crítica con nuestra experiencia clínica y en referencia a la individualidad del paciente en quien se va a aplicar. 5. Evaluar nuestra eficacia y eficiencia para alcanzar los anteriores cuatro puntos, y cómo mejorarlas en futuros intentos.

En 1993, Ian Chalmers responde al llamado de Archie Cochrane y lidera la Cochrane Collaboration, que se dedica a la revisión sistemática y actualizada de los RCT en salud. En esencia, la Cochrane Collaboration es un esfuerzo internacional monumental para ayudar en todos los pasos del método prescrito por Guyatt y Sackett (especialmente los tres primeros). El impacto de todos estos avances es formidable. Los RCT nos han informado sobre el manejo en cientos de decisiones

clínicas esenciales: la importancia de la terapia adyuvante en cáncer de mama⁵, la posibilidad de preservar la mama⁶, la incorporación de quimioterapias menos tóxicas y de mejor eficacia en linfomas de Hodgkin⁷, la inclusión temprana de terapias biológicas en linfomas⁸ y cáncer de mama⁹⁻¹², etc.

Por otro lado, los metaanálisis de RCT nos enseñaron que los pacientes con cáncer del pulmón metastásico derivaban beneficio de quimioterapia¹³, que las antraciclinas eran superiores al CMF en cáncer de mama¹⁴, que el cisplatino es algo mejor que el carboplatino en terapia adyuvante de carcinoma broncogénico de células no pequeñas¹⁵, etc. Una forma de evaluar su importancia relativa es la sensación de vacío que genera su ausencia para preguntas relevantes que no se han respondido: ¿puede el Hiper-CVAD reemplazar a los esquemas alemanes en leucemia linfocítica aguda? o ¿podemos prescindir del autotrasplante en la era de las nuevas moléculas altamente eficaces en pacientes con mieloma múltiple? La no respuesta a estas importantes preguntas nos sume en la oscuridad de esa era previa, la de la autoridad: la opinión.

La MBE también ha sido la plataforma sobre la que se han construido recomendaciones de tratamiento que nos han facilitado enormemente la toma de muchas de nuestras decisiones más importantes. Es así como las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de los Estados Unidos, y también las de la European Society of Medical Oncology (ESMO), nos informan continuamente sobre las recomendaciones más importantes para el manejo de nuestros pacientes. Sin embargo, para algunos, la MBE se ha convertido en objeto de culto, hasta llegar al punto de circunscribir todo el manejo a lo estrictamente estipulado por la "evidencia". Como todos los fanatismos, este también aburre. La MBE es una herramienta que nos informa y ayuda con elementos objetivos que nos permiten proponer acciones médicas, pero hay miríadas de situaciones clínicas que no tienen correspondencia con los arquetipos que nos suministra la MBE. En estas situaciones, se requiere de otras herramientas que pueden ser determinantes para la toma de decisiones. Es por eso por lo que el ejercicio profesional de la medicina es una disciplina y no una ciencia.

En este fascículo de la *RCHO*, Becerra y colaboradores nos presentan los resultados de una encuesta estructurada realizada a 53 oncólogos y hematólogos en

ejercicio en Colombia en el año 2006 (X)¹⁶. La encuesta buscaba "explorar la actitud y opiniones respecto de la MBE, el entendimiento de su terminología y la familiaridad con el uso de múltiples herramientas utilizadas para el manejo de la literatura médica aplicada al tratamiento del cáncer". El análisis de los resultados muestra serias contradicciones que no dejan de sorprender. Dicen los resultados que los médicos entrevistados se formulan en promedio ocho preguntas por semana que requieren de MBE, pero dedican menos de dos horas por mes a la lectura de la evidencia. ¿Son acaso compatibles ambas respuestas? La otra contradicción importante que desenmascara la verdadera actitud con respecto a la MBE de los encuestados se establece con el hallazgo de que la opinión de expertos tiene el mismo peso como "una fuente importante de información" que la MBE; que son a su vez solo ligeramente más robustas que los conceptos obtenidos durante los eventos auspiciados por la industria farmacéutica.

Menos de la mitad de los encuestados utilizaban las guías de práctica clínica o herramientas de búsqueda como Pubmed en la toma habitual de decisiones (y menos aún la Cochrane). Mucho ha cambiado el panorama de la oncología contemporánea en Colombia (así como en el acceso a la información por avances en la tecnología), y sería interesante cotejar ese patrón en el 2006 con el actual del 2012. Concluyen Becerra y colaboradores que los oncólogos colombianos tienen una actitud favorable hacia la MBE, e invitan a la diseminación de su implementación por medio de la educación.

Por mi parte, solo puedo concluir que esta encuesta demuestra que la preponderancia de la MBE para la toma de decisiones médicas entre los encuestados no puede ser sustentada, y que el fantasma de la opinión –resquicios de una era ya pasada– continúa siendo un factor determinante en el ejercicio oncológico y hematológico colombiano en el 2006. El magister dixit sigue vivo entre nosotros. Aplaudo el esfuerzo de los investigadores y considero que los retos médicos actuales nos fuerzan a ser cada vez más responsables con nuestras decisiones, y la MBE es una excelente estrategia para maximizar el beneficio para nuestros pacientes cuando aplica, aunque solo le podremos sacar todo su beneficio si conocemos sus alcances y limitaciones. Debemos escuchar la invitación de Becerra y colaboradores, y estudiarla.

Referencias

1. Clinical epidemiology: The architecture of clinical research. By Alvan R. Feinstein. Philadelphia, WB Saunders Company, 1985. 812 pp.
2. The Copernican revolution: planetary astronomy in the development of western thought. By Thomas S. Kuhn. Boston, Harvard University Press, 1957. 297 pp.
3. Effectiveness and efficiency: random reflections on health services. By Archibald L. Cochrane. London, Royal Society of Medicine Press, 1999. 197 pp.
4. Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM. By David L. Sackett, Sharon E. Strauss, W. Scott Richardson, William Rosenberg, R. Brian Haynes. New York, Churchill Livingstone, 2000. 250 pp.
5. Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, Rossi A, Brugnattelli L, Brambilla C, et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med.* 1976;294:405-410.
6. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(16):1233-41.
7. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, Nissen N, Cooper MR, Henderson ES, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med.* 1992;327(21):1478-84.
8. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002;346(4):235-42.
9. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2011;365:1273-1283.
10. Perez EA, Reinholz MM, Hillman DW, Tenner KS, Schroeder MJ, Davidson NE, et al. HER2 and chromosome 17 effect on patient outcome in the N9831 adjuvant trastuzumab trial. *J Clin Oncol.* 2010;28:4307-4315.
11. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:1659-1672.
12. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:1673-1684.
13. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ.* 1995;311:899-909.
14. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100.000 women in 123 randomised trials. *Lancet.* 2012;379(9814):432-44.
15. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans M, et al. For the CISCA (CISplatin versus CARboplatin) Meta-analysis Group. Cisplatin- Versus Carboplatin-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: An Individual Patient Data Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(11):847-857.
16. Becerra HA, Cardona AF, Reveiz L, et al. Entendimiento y entrenamiento en medicina basada en evidencia (MBE): una encuesta estructurada a hematólogos y oncólogos de Colombia (ONCOLGroup). (en prensa).

Entendimiento y entrenamiento en medicina basada en evidencia (MBE): una encuesta estructurada a hematólogos y oncólogos de Colombia[§] (ONCOLGroup)

Understanding and training in evidence-based medicine: a comprehensive survey from Colombian hematologists/oncologists[§] (ONCOLGroup)

► Henry Alberto Becerra¹, Andrés Felipe Cardona¹⁻³, Ludovic Reveiz³, Arturo Martí Carvajal³, Andrés Acevedo⁴, Myriam Rodríguez⁴, Diana Rivera⁵, Hernán Carranza^{1,2}, Carlos Vargas^{1,2}, Jorge Miguel Otero^{1,2}, Juan Felipe Combariza⁶, Claudia Casas⁷, Leonardo Rojas⁸, Alejandro Reyes⁹, Mauricio Cuello¹⁰, Óscar Arrieta⁸

¹Grupo Oncología Clínica y Traslacional, Instituto de Oncología Carlos Ardila Lülle, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

²Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer (FICMAC); investigador asociado ONCOLGroup.

³Red Iberoamericana de la Colaboración Cochrane.

⁴Grupo Hematología y Trasplante de Médula Ósea, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

⁵Grupo Políticas y Movilización Social, Instituto Nacional de Cancerología ESE (INC) (Bogotá, Colombia).

⁶Grupo Hematología y Trasplante de Médula Ósea, Hospital Pablo Tobón Uribe (Medellín, Colombia).

⁷Grupo Hematología, Hospital Universitario San Ignacio (Bogotá, Colombia).

⁸Departamento de Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) (México D.F., México).

⁹Departamento de Medicina Interna, Hospital Santa Clara (Bogotá, Colombia).

¹⁰Hospital de Clínicas, Departamento Básico de Medicina/Facultad de Medicina - Universidad de la República Oriental del Uruguay (UdelaR) (Montevideo, Uruguay).

[§]Este estudio fue patrocinado por una beca irrestricta (007-2008) otorgada por la Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer (FICMAC) (Bogotá, Colombia).

Resumen

Introducción: Cerca del 10% de los ensayos clínicos publicados anualmente tienen relación con el cáncer, sin embargo, solo el 20% de las intervenciones relacionadas con el tratamiento de esta enfermedad están soportadas por un nivel de evidencia I.

Objetivo: Valorar las actitudes y opiniones de los oncólogos/hematólogos hacia la medicina basada en evidencias (MBE) en Colombia.

Diseño del estudio: Encuesta estructurada realizada a una serie de miembros de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO), que incluyó preguntas respecto de las actitudes, opiniones y competencias en MBE.

Resultados: Se recibieron 53 encuestas (tasa de respuesta del 46%, considerando la totalidad de los miembros adscritos a la ACHO). Hubo acuerdo en que el uso de la MBE mejora el cuidado de los pacientes (promedio 8, rango 4-10) y en que los especialistas deben familiarizarse con técnicas de evaluación crítica de la literatura médica (promedio 7, rango 4-9). El porcentaje que manifestó entender términos clave como número necesario para tratar (NNT), número necesario para generar daño (NNH), poder y nivel de evidencia fueron el 60%, 22%, 75% y 75%, respectivamente. Las guías de la NCCN (Clinical practice guidelines in oncology/hematology, National Comprehensive Cancer Network, EE. UU.) fueron usadas de manera regular por el 32% de los encuestados y, al menos, una vez por mes en el 38% de los casos. El 46% desconocía PubMed a fondo y el 40% lo usaba regularmente. El 76% no había realizado búsquedas en la base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas y el 24% la había utilizado al menos una vez en su vida. La competencia de todos los encuestados para MBE se calculó en un 73% (desviación estándar de $\pm 17\%$).

Conclusión: Los oncólogos/hematólogos colombianos tienen una actitud favorable hacia la MBE. Es recomendable facilitar el entendimiento de la terminología y favorecer el uso de herramientas de la MBE a través de talleres, publicaciones y fuentes virtuales relacionadas con cáncer.

Palabras clave: medicina basada en evidencia, encuesta, hematología, oncología, práctica clínica, epidemiología.

Abstract

Background: Approximately 10% of clinical trials published each year deal with cancer, however, only 20% of cancer interventions are supported by level I evidence.

Objective: To describe the attitudes and opinions toward evidence-based medicine (EBM) practice in hematology and oncology in Colombia.

Methods: In August of 2006 we surveyed a group of members from the Colombian Association of Hematology and Oncology (ACHO) on their attitudes and opinions toward EBM, their perceived understanding of EBM terminology, their familiarity

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Andrés Felipe Cardona, MD, MSc, PhD. Grupo Oncología Clínica y Traslacional, Instituto de Oncología Carlos Ardila Lülle, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia). Calle 119 N° 7-75 Piso 2. Teléfono: (+571) 603 0303 ext. 5227. Correo electrónico: andres.cardona@fsfb.org.co

Fecha de recepción: 10 de enero del 2012. Fecha de aprobación: 26 de marzo del 2012.

Declaración de conflictos de interés: Ninguno.

with and use of sources of medical literature, as well as their EBM competence, based on their understanding of core concepts. The instrument designed to collect data was developed from existing yet not validated EBM survey instrument.

Results: A total of 53 respondents completed the survey resulting in a response rate of 46% (considering the totality of members of the ACHO). There was widespread agreement that practicing EBM improves patient care (median score 8; range 4-10) and that every hematologist/oncologist should be familiar with critical appraisal techniques (median score 7; range, 4-9). The percentage of respondents who indicated that they understand and could explain to others the terms NNT, NNH, power and level of evidence was 60%, 22%, 75% and 75%, respectively. The NCCN guidelines (Clinical Practice Guidelines in Oncology/Hematology, National Comprehensive Cancer Network, US) were used regularly by 32% and at least once per month by 38% of respondents. 46% of participants were unaware of the PubMed search engine and 40% used it regularly, while 76% were unaware of the Cochrane Database of Systematic Reviews and only 24% had ever used it. The mean EBM competence score for all respondents was 73% (SD± 17%).

Conclusions: The findings of this study confirm that hematologist/oncologist have a favorable attitude toward EBM in Colombia. Increased efforts to promote an understanding of EBM through workshops, publications and web based resources designed a cancer related audience seem to be indicated.

Key words: evidence based medicine, survey, hematology, oncology, clinical practice, epidemiology.

Introducción

El concepto de medicina basada en la “evidencia” (MBE) fue inicialmente acuñado en Canadá en los años 80 y posteriormente presentado en una editorial en la revista *ACP Journal Club* de 1991, para aludir a un nuevo enfoque en la docencia y en la práctica de la medicina clínica. La MBE promulga la importancia de examinar sistemáticamente los resultados de las pruebas o evidencias producto de la investigación y la interpretación cautelosa de la información derivada de observaciones no sistemáticas. Lo anterior se basa en la premisa de que la sola comprensión de la semiología y fisiopatología de la enfermedad bastan para brindar una práctica de buena calidad¹⁻³.

En la segunda mitad del siglo pasado, se produjeron hechos que impactaron enormemente en el desarrollo de lineamientos internacionales para la investigación, lo que se sumó a la disponibilidad casi ubicua y sin precedentes de los medios virtuales de información. Los avances en el diseño de la metodología de la investigación clínica, de instrumentos para la recolección, manejo y exploración de los datos, han dado lugar a una explosión de conocimiento inmensurable. El crecimiento exponencial de la información ha ocasionado a la vez una reducción de su validez temporal, y, en consecuencia, un incremento de su obsolescencia. La vigencia de los datos consignados en los libros de texto decrece; el número y periodicidad de las publicaciones se multiplica; el tiempo y los medios requeridos para localizar, leer, interpretar y asimilar lo publicado no está al alcance de la gran mayoría de los profesionales, principalmente en países en desarrollo como Colombia³⁻⁶.

Las herramientas facilitadoras en la toma de decisiones en salud son fundamentales en este proceso⁷.

Haynes y colaboradores desarrollaron un modelo dinámico para facilitar la toma de decisiones, integrando la mejor evidencia con la experiencia clínica y necesidades del paciente; dicho modelo es prescriptivo más que descriptivo, lo que implica la creación de una guía flexible para facilitar la actuación del médico⁸. En 1970, la información disponible sobre el tratamiento del cáncer era mínima y difícilmente comprensible; sin embargo, la transición ha permitido que al menos 400 nuevas moléculas para el manejo de diversas enfermedades oncológicas sean probadas cada año⁹, y que solo en los Estados Unidos se encuentren en funcionamiento más de 60 centros para la investigación básica, clínica y de transferencia, agrupando a más de 8.000 investigadores. Esto se ve reflejado en la inclusión semanal de al menos 1.000 artículos relacionados con oncología en las principales bases de datos y en que, en la actualidad, entre el 8% y 12% de toda la investigación mundial tenga relación con el cáncer¹⁰⁻¹¹.

A pesar del desarrollo de la ciencia, América Latina únicamente aporta el 0,97% de todos los experimentos clínicos registrados en Medline, de los cuales el 70% se han realizado en Argentina, México y Brasil¹². La mayoría de los datos provenientes de la investigación clínica en cáncer procede de los Estados Unidos (42%), Europa occidental (30%), Japón (15%) y Canadá (13%), mientras Colombia solamente representa el 0.81% de la producción en esta área para nuestra región. Esto implica la existencia de únicamente tres referencias de experimentos clínicos realizados por instituciones académicas y hospitalarias colombianas, no

patrocinados por la industria farmacéutica¹³⁻¹⁵. De los 109 ensayos clínicos hechos en Colombia registrados en Medline, el 61% tiene relación con enfermedades infecciosas, el 12% con vacunación y el 4.8% con cáncer. La ausencia de resultados autóctonos en las intervenciones contra el cáncer en el país ha ocasionado que buena parte de las decisiones clínicas estén soportadas por datos provenientes de otras latitudes, que en muchos casos no pueden ser extrapolables a nuestros pacientes.

A pesar de la gran cantidad de información disponible para la toma de decisiones en salud, buena parte de este ejercicio se realiza siguiendo evidencias de calidad censurable. El Centro para la Medicina Basada en Evidencias de la Universidad de Oxford demostró que, en promedio, el 32% de las intervenciones en medicina tienen algún sustento epidemiológico; de estas, solo el 2% están soportadas por la mejor evidencia, el 25% tienen evidencia modesta, el 50% son respaldadas por información débil y el resto se basa en la mejor experiencia¹⁶.

A continuación, se presentan los resultados de una encuesta estructurada realizada a una población homogénea de hematólogos y oncólogos de Colombia, que permitió explorar sus actitudes y opiniones respecto de la MBE, el entendimiento de su terminología y la familiaridad con el uso de múltiples herramientas utilizadas para el manejo de la literatura médica aplicada al tratamiento del cáncer.

Métodos

En agosto del 2006, durante el Primer Consenso Colombiano para el Tratamiento de las Neoplasias Hematológicas, se efectuó una encuesta estructurada a 53 miembros activos de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO), que representaban el 46% de los especialistas registrados para el manejo del cáncer en Colombia. La herramienta se diseñó con la intención de explorar las actitudes y opiniones respecto de la MBE, el entendimiento de su terminología y la familiaridad con el uso de múltiples herramientas utilizadas para el manejo de la literatura médica. El instrumento comprendía 24 preguntas y su ejecución tomó en promedio 32 minutos por participante. Todos los encuestados habían completado su programa de entrenamiento y no se suministró ningún incentivo por

Tabla 1. Características demográficas de los encuestados

Variable	Frecuencia	%
Sexo		
Femenino	26	49
Masculino	27	51
Edad (media, DE)	44 (10)	
Edad por estratos		
< 35 años	12	22.6
36-45 años	20	37.7
46-55 años	12	22.6
56-65 años	7	13.2
> 65 años	2	3.8
Área de interés		
Práctica comunitaria*	35	66
Práctica específica	5	9.4
Investigación	3	5.7
Área administrativa	5	9.4
Otros	5	9.4
Tipo de institución		
Hospital universitario público	14	26.4
Hospital universitario privado	10	18.9
Hospital público	11	20.8
Hospital privado	14	26.8
Academia	1	1.9
Institución dedicada a la investigación	1	1.9
Institución gubernamental	2	3.8

* Hematología y oncología general.

Fuente: encuesta realizada durante el Primer Consenso Colombiano para el Tratamiento de las Neoplasias Hematológicas, Villa de Leyva, 2006.

la contribución. El formato se diseñó para recoger datos a partir de un instrumento previamente publicado no validado¹⁵.

La encuesta incluyó cuatro secciones: **a)** Información demográfica (sexo, edad, áreas de interés científico y tipo de práctica, filiación institucional, años desde la graduación de la especialidad, entrenamiento en epidemiología clínica o en MBE). **b)** Grado de acuerdo de los participantes sobre el papel de la MBE en la práctica rutinaria de la hematología y oncología (uso de guías de práctica clínica –GPC y su distribución, NCCN, ASCO, ASH– como soporte para la toma de decisiones, valor de la opinión de los expertos cuantificada de forma subjetiva, limitación para la práctica de la MBE según factores socioeconómicos, utilidad de simposios y eventos relacionados con la industria farmacéutica para la obtención de información no sesgada sobre la patología). **c)** Conocimiento de algunos términos clave asociados a la comprensión y aplicabilidad de la MBE (sesgo, distribución aleatoria, número necesario a tratar, nivel de evidencia, gráfico de embudo, revisión sistemática/metaanálisis, riesgo relativo, razón de probabilidades, regresión logística, razón de riesgo, análisis de supervivencia, intervalo de confianza, media/mediana), calificando su grado de comprensión. Para esta sección, se incluyeron dos expresiones señuelo (sesgo de ejecución y tasa de reducción del riesgo relativo) para controlar la calidad de las respuestas. **d)** Serie de preguntas diseñadas para evaluar subjetivamente el

nivel de confianza en diversos tipos de estudios usados para valorar el comportamiento epidemiológico de las enfermedades hematológicas y oncológicas, su diagnóstico y tratamiento (empleando una escala entre el 0% y 100%; < 30% baja confianza, entre el 31% y 65% nivel medio de confianza, y > 66% alta confianza) (anexo 1).

El estudio estuvo exento de cualquier conflicto ético y la información se compiló y analizó utilizando la plataforma SPSS® 16.0 (IBM software, Chicago, IL, EE. UU). Los resultados se obtuvieron y describieron por medio de la determinación de frecuencias absolutas, relativas, medidas de tendencia central y de dispersión. El cruce de variables se realizó con tablas de contingencia sometidas a pruebas de dependencia y asociación usando el estadístico Ji al cuadrado (X^2) o el test exacto de Fisher cuando fue necesario. Para todos los casos, el nivel de significancia fue $p < 0.05$.

Resultados

Información demográfica

Un total de 53 miembros de la ACHO resolvieron la encuesta, lo que corresponde al 46% de los profesionales dedicados a la práctica de la hematología y oncología en Colombia (100% de los participantes en el evento). La distribución por sexos fue equitativa, el 83% de los participantes tenía menos de 55 años y la media de tiempo desde el momento de la graduación de la especialidad fue de 13 años. La mayoría identificó la práctica comunitaria como el eje central de su trabajo clínico regular, mientras 1 de cada 10 encuestados consideró un ejercicio más específico (práctica centralizada en menos de 3 a 5 patologías). Solo el 6% de la población describió una dedicación inclinada hacia la investigación.

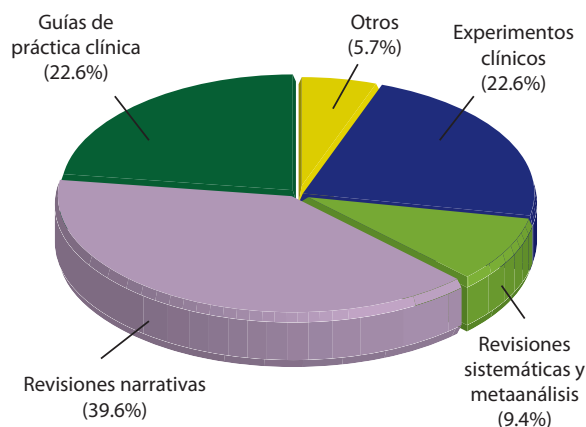
Papel de la MBE en la práctica diaria

El 34% de los encuestados tenía algún grado de entrenamiento formal/no formal en MBE realizado en los últimos 10 años y el 15% refirió tener conocimiento avanzado sobre epidemiología clínica. El número promedio de preguntas sobre el diagnóstico y tratamiento que suelen hacerse los hematólogos y oncólogos colombianos cada semana es de 8 ($DE \pm 4.0$), hallazgo que no parece concordante con el promedio de horas dedicadas a mejorar el conocimiento en investigación por mes (1.86 horas/mes/profesional; $n = 36$). De forma

similar, el promedio de artículos relacionados con hematología y oncología leídos por semana por cada profesional fue de 2.4 ($DE \pm 1.0$).

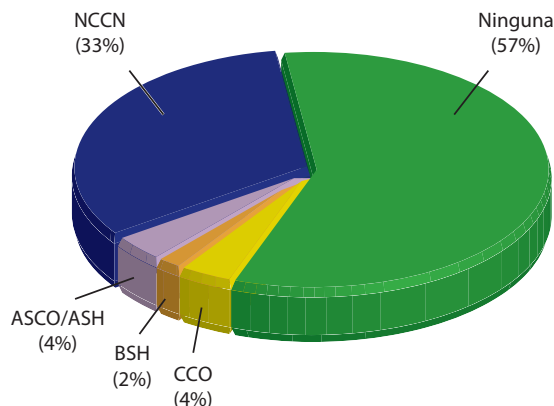
Cerca de la mitad de los encuestados se actualiza en forma regular mediante revisiones narrativas o sistemáticas, y solo el 23% lo hace usualmente a partir de experimentos clínicos de diferentes fases (figura 1). El principal medio utilizado por los hematólogos y oncólogos colombianos para mantenerse actualizados fue el acceso a revistas biomédicas en formato electrónico (47%), mientras el 38% y 15% lo hacen a través de la asistencia a conferencias en congresos nacionales e internacionales, y por medio de la lectura regular de libros de texto, respectivamente.

El 41% de los participantes utiliza las GPC para la toma habitual de decisiones; de estos, el 76% las usa durante la consulta para facilitar y optimizar las intervenciones diagnósticas y terapéuticas, en especial, cuando se enfrentan a pacientes con variantes patológicas de baja frecuencia, en enfermedades de alta complejidad o cuando el diagnóstico es de baja incidencia. El 56% y 38% de los encuestados refirió tener un conocimiento medio y avanzado sobre el uso de plataformas como PubMed y la Biblioteca Cochrane (Cochrane Library, <<http://www.cochrane.org/>>); sin embargo, menos del 10% conocían la existencia de Embase. Las GPC utilizadas con mayor frecuencia son las publicadas por el National Comprehensive Cancer Network (NCCN, <www.nccn.org>), seguida por las generadas periódicamente por la American Society of Clinical Oncology (ASCO) y la American Society of Hematology (ASH) (figura 2).



Fuente: encuesta realizada durante el Primer Consenso Colombiano para el Tratamiento de las Neoplasias Hematológicas, Villa de Leyva, 2006.

Figura 1. Tipo de publicaciones que utilizan de forma regular los hematólogos/oncólogos colombianos para actualizarse.

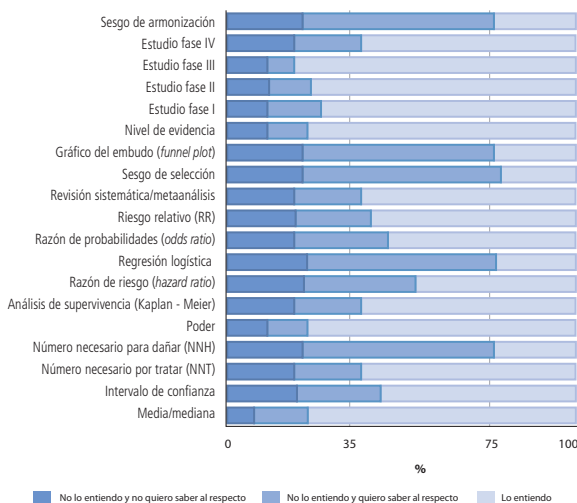


Fuente: encuesta realizada durante el *Primer Consenso Colombiano para el Tratamiento de las Neoplasias Hematológicas*, Villa de Leyva, 2006.

Figura 2. Guías de práctica clínica empleadas regularmente para la toma de decisiones en oncología/hematología.

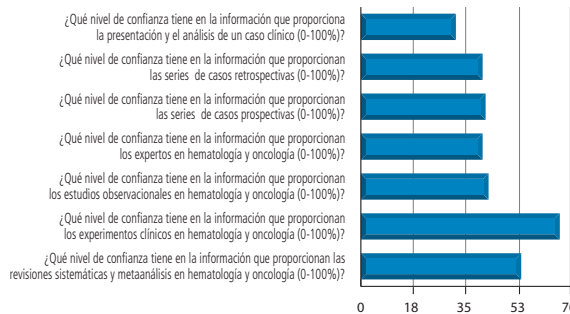
Conocimientos en MBE

Un conjunto adicional de preguntas exploró el entendimiento de la terminología y características de la MBE en hematología y oncología. Los resultados de este apartado están resumidos en la figura 3. El 80% de los profesionales estuvo de acuerdo con que el uso regular de la MBE mejora el cuidado, la calidad de las intervenciones y la calidad de vida de los pacientes con cáncer. No obstante, una alta proporción (80%) expresó que la opinión de los expertos es una fuente importante de información. El 76% opina que la práctica de la MBE en hematología y oncología se encuentra limitada por diversos factores socioeconómicos (acceso a intervenciones de alta complejidad, movilidad, segundas opiniones, etc.) y el 72% respondió que los



Fuente: encuesta realizada durante el *Primer Consenso Colombiano para el Tratamiento de las Neoplasias Hematológicas*, Villa de Leyva, 2006.

Figura 3. Entendimiento, comprensión y aplicabilidad de términos relacionados con MBE entre los hematólogos y oncólogos en Colombia (n = 53).



Fuente: encuesta realizada durante el *Primer Consenso Colombiano para el Tratamiento de las Neoplasias Hematológicas*, Villa de Leyva, 2006.

Figura 4. Evaluación del nivel de confianza en diferentes tipos de estudios en hematología y oncología.

simposios o eventos patrocinados por la industria farmacéutica pueden ser una buena fuente de información para guiar la toma de decisiones.

La figura 4 incluye los niveles de confianza de los encuestados sobre diferentes tipos de estudios publicados respecto de las opciones terapéuticas en hematología y oncología. De igual forma, el 58% expresó su deseo en realizar investigación de buena calidad (institucional) en nuestro entorno, reconociendo como principal limitación los problemas administrativos y económicos.

Percepciones sobre la calidad de la evidencia

La autopercepción de los encuestados sobre el desarrollo de su práctica en hematología y oncología basada en lo que ellos consideran la mejor evidencia científica no se asoció con la edad ($p = 0.55$), con el sexo ($p = 0.68$), con el antecedente de formación en epidemiología clínica ($p = 0.63$), ni bajo el precedente de entrenamiento en MBE durante los 10 años anteriores a la encuesta ($p = 0.33$). Por el contrario, el número de años en que se completó la residencia (± 5) sí influyó significativamente el nivel de práctica bajo la mejor evidencia ($p = 0.024$), definida según las pautas contempladas por patología dentro de las guías NCCN y de la ASH.

Discusión

Este estudio se focalizó en la realización de una encuesta estructurada, hecha a una población cautiva de hematólogos y oncólogos colombianos graduados y en ejercicio, que representaron el 42% de la población global de subespecialistas en esta área para el país. La tasa de respuesta global (100%) superó lo informado en otras series, lo que otorga mayor valor a

los resultados, considerando que uno de sus apartados evaluó subjetivamente el papel de la MBE en la práctica clínica regular¹⁷⁻¹⁹.

Varias reseñas previas han contemplado la actitud, el entrenamiento y el entendimiento de la MBE en poblaciones parecidas a la de hematólogos y oncólogos colombianos. Fundamentalmente, para los clínicos, la aplicación de la MBE representa todo un reto, ya que se espera la práctica de sus principios, mientras que, al mismo tiempo, se mantiene la autonomía, el juicio clínico y la integridad terapéutica²⁰. En una encuesta a profundidad aplicada a 25 profesionales de la salud en hematología y oncología en Australia²¹, se identificaron algunas percepciones con relación a la MBE. Se concluyó que, si bien la MBE representa un intento por asegurar la aplicación de conductas cuya eficacia y seguridad se encuentran científicamente comprobadas, hay una percepción de pérdida de autonomía y del valor de la experiencia del clínico a partir de su práctica, puesto que queda relegado a las conclusiones y recomendaciones de los grandes estudios en salud.

En este sentido, se postula que la práctica de la MBE podría ocasionar que los clínicos en formación carezcan de la habilidad que se adquiere con la práctica de la especialidad. Adicionalmente, se ha reportado que la percepción de la utilidad de la MBE varía según se considere la subespecialidad y la profesión de la salud²¹. Lo anterior podría explicar parcialmente el nivel de entrenamiento en MBE en la población evaluada, aunque esta percepción no se indagó en la encuesta.

Un estudio efectuado en Irán, que incluyó 104 profesionales en entrenamiento, documentó que el conocimiento general de la MBE fue 3 ± 1.3 , graduado en una escala de 0 a 6. Quienes favorecieron con mayor frecuencia el uso de la MBE fueron los especialistas en entrenamiento (fellow's), los cuales presentaron una actitud positiva en el 66% de los casos. En este segmento, la consulta a expertos y a libros de referencia fueron las herramientas más utilizadas, relegando a un segundo plano a las revisiones Cochrane y otros estudios integrativos de buen nivel¹⁷.

En otra encuesta aplicada a una población de médicos australianos (en práctica familiar), se encontró que el 50% no comprendía algunos términos relacionados con el uso y aplicación de la MBE, siendo incapaces de transmitir el concepto sobre estos a otros colegas; por

el contrario, solo el 20% se sentía lo suficientemente seguro de hacerlo, y el 7% lograba expresar correctamente el significado de los pilares primarios de la MBE²². En general, estos datos parecen ser inferiores a los reportados por los profesionales de nuestro país, donde más de la mitad de los hematólogos y oncólogos encuestados refirieron tener un conocimiento medio y avanzado sobre el uso de plataformas para búsquedas de literatura médica, y más del 80% utilizan de forma regular diversas estrategias de la MBE para mejorar el cuidado de los pacientes con cáncer.

Una encuesta hecha a 966 médicos noruegos, que utilizan en el 40% de los casos la mejor evidencia científica para sustentar sus intervenciones, encontró que las principales dificultades para el ejercicio de la MBE fueron la falta de tiempo y la limitación para buscar literatura²³. Sin embargo, esta no fue una de las áreas exploradas en nuestra encuesta, motivo que limitó la posibilidad de generar hipótesis que permitan corregir las conductas que se alejan de la mejor práctica clínica. Otro estudio realizado en un grupo de médicos de familia reportó que el 50% tenía acceso a PubMed, hecho que permitió mejorar la aplicabilidad de los conceptos sobre diagnóstico y tratamiento en la consulta cotidiana²⁴.

La encuesta llevada a cabo en Colombia no permite estimar el acceso remoto a la internet, ni su papel para la toma de decisiones durante la consulta o la valoración de pacientes hospitalizados. La respuesta a estas inquietudes podría demostrar la necesidad de facilitar la consulta virtual de GPC o de espacios donde se registren nomogramas y respuestas habituales que faciliten la perspectiva diagnóstica y terapéutica en hematología y oncología.

Los profesionales de varios países han reconocido como obstáculo para ejercer la MBE la imposibilidad de acceder a internet en tiempo real, factor que se suma a la excesiva carga asistencial^{22,24-25}. En estas poblaciones, los inconvenientes podrían superarse con el correcto direccionamiento de los recursos, la implementación y el acceso a medios electrónicos que posibiliten la difusión del conocimiento. En Colombia, hasta el 40% de los profesionales ha hecho uso regular de las bases de datos, a pesar de que solo la cuarta parte de los hematólogos y oncólogos colombianos emplean herramientas de primer orden como la Biblioteca Cochrane. En paralelo, otras investigaciones han indicado que

hasta el 68% de los médicos considera que el uso de la MBE reduce los costos en salud, y el 94% afirma que mejora la relación médico-paciente²².

Djulgovic y colaboradores llevaron a cabo un estudio que evaluó la calidad de las publicaciones en 14 entidades neoplásicas y la implementación de la información sobre estas patologías en un centro oncológico de cuarto nivel (H. Lee Moffitt Cancer Center, Tampa, Florida, EE. UU.)²⁶. Se revisaron 783 experimentos clínicos con asignación aleatoria, que apoyaron el 24% de las decisiones e intervenciones de los especialistas; el 21% de las disposiciones se tomó a partir de los datos de experimentos clínicos fase II; y el 55% restante, a partir de series de casos y reportes anecdóticos.

De forma similar, Galloway y colaboradores hicieron un recuento exhaustivo de todas las intervenciones diagnósticas y terapéuticas hechas durante 1996 en el Departamento de Hematología del Hospital Bishop de Auckland (County Durham, Reino Unido). Este estudio determinó que cerca del 70% de las decisiones en hematología en un centro de tercer nivel están basadas en investigaciones de buena calidad, lo que supera el promedio encontrado en estudios similares para las especialidades quirúrgicas (20%), para la práctica general (26%) y para medicina interna (50%)²⁷⁻²⁸.

La puesta en práctica de la MBE requiere de algunas habilidades, entre otras, la realización de búsquedas bibliográficas y la aplicación de reglas formales para evaluar la literatura, técnicas que permiten afrontar el desafío de la actualización profesional. A partir de la información obtenida en nuestra encuesta, es posible plantear la necesidad de mejorar el conocimiento en medicina basada en la evidencia entre los hematólogos y oncólogos de Colombia. Algunas de las estrategias podrían basarse en el entrenamiento sobre la correcta formulación de preguntas de investigación, el uso de cursos virtuales y la intensificación del conocimiento alrededor de las GPC.

Un estudio reciente desarrollado por la Colaboración Cochrane determinó que los métodos de aprendizaje que tenían mayor impacto en medicina eran los interactivos que incluían presentaciones didácticas y talleres efectivos. Este hallazgo sugiere que la educación dirigida en hematología y oncología puede enfocarse en un cambio del comportamiento, dado que la calidad de la información es inversamente proporcional a la modificación de la mentalidad²⁸.

El uso de las GPC persigue el objetivo de la MBE, al sustentarse sobre tres objetivos principales: a) servir como guía de los practicantes para un adecuado proceso de toma de decisiones clínicas; b) mejorar la calidad del cuidado de la salud para los pacientes; y c) apoyar e influenciar a las autoridades regionales y nacionales en la decisión de la distribución de los recursos²⁹. Una revisión sistemática de la literatura que abordó las actitudes de los clínicos hacia las GPC mostró que alrededor del 75% consideró las GPC como útiles fuentes de consejos, buenas herramientas educativas y que respondían adecuadamente al propósito de mejorar la calidad en el cuidado de la salud.

En contraposición, entre el 30% y el 53% evaluó las GPC como imprácticas y demasiado rígidas para aplicar de manera individual a los pacientes, al reducir la autonomía, simplificar excesivamente la toma de decisiones y limitar los beneficios provistos a los pacientes para recortar los costos. Más aún, se ha resaltado que casi la mitad de las revisiones sistemáticas sobre las que se desarrollan las GPC son de baja calidad³⁰.

En otras especialidades, se ha hecho hincapié en el aprendizaje de la MBE promovido por diversas sociedades médicas; por ejemplo, la Sociedad Americana de Urología (American Urology Association, AUA) diseñó unas GPC que los profesionales de esta área consideran en forma global como la mejor herramienta conocida para responder a múltiples preguntas de la práctica clínica rutinaria³¹. Una iniciativa en el Oriente Medio y el Norte de África se ha puesto en marcha para la aplicación sistemática de las guías de la NCCN en la práctica clínica oncológica y la formulación de políticas de salud, teniendo en cuenta los ajustes regionales de estas³².

El impacto de la práctica basada en la evidencia en esta región tendrá que determinarse a largo plazo. En nuestro escenario, parece tener especial importancia la integración de la información hecha por la NCCN, motivo por el cual es relevante su difusión universal. Sin embargo, es claro que, para hacer realidad el uso de las herramientas que facilitan la toma de decisiones, se necesitan de políticas que permitan vencer las barreras para su implementación²⁵.

En la actualidad, vivimos en una era en la cual el conocimiento aumenta exponencialmente, duplicando su volumen en cada década, evento que obligará a los médicos a leer un promedio de 60 páginas por día. En

oncología, se ha estimado que hay cerca de 1.000 decisiones claves que modifican el curso del cáncer. Dentro de las cuales solo el 24% parece estar sustentado en evidencia confiable³³. Estos hechos invitan a que nuestra comunidad reconozca las herramientas que provee la MBE y su adecuado uso⁷, además de la importancia de desarrollar investigación local capaz de proporcionar datos de alta calidad³⁴. Las principales limitaciones del presente estudio tienen relación con la dificultad para cuantificar la carga asistencial en la práctica clínica local,

con la ausencia de seguimiento y con la incapacidad para valorar la repercusión de intervenciones, como el desarrollo de GPC locales.

Esta encuesta invita a pensar en estrategias para incrementar el conocimiento de la MBE y a mejorar las habilidades que favorezcan el correcto ejercicio de la práctica clínica con la intención de optimizar las condiciones de vida de los pacientes con cáncer por parte de los hematólogos y oncólogos de Colombia, y, por qué no, de otros países de América Latina.

Anexo 1. Encuesta sobre el entendimiento y entrenamiento en medicina basada en evidencia para hematólogos y oncólogos

1. Fecha de nacimiento _____ (dd) / _____ (mm) / _____ (aaaa)
2. Género: masculino _____ femenino _____
3. Especializaciones diferentes a la del área hematooncológica: _____
4. Es especialista en hematología, oncología o hematooncológica: Sí ____ No ____
5. Año de graduación de la especialidad (oncología/hematología): _____ (aaaa)
6. Tiene entrenamiento formal en epidemiología clínica o en MBE?: Sí ____ No ____ Por favor, especifique cuál _____
7. ¿Usted utiliza guías de práctica clínica como soporte para la toma de decisiones respecto del diagnóstico y tratamiento del cáncer? Sí ____ No ____ Si su respuesta es positiva, ¿cuáles (por favor, lístelas en orden de frecuencia de uso)?
 - 7.1. _____
 - 7.2. _____
 - 7.3. _____
 - 7.4. _____
 - 7.5. _____
8. ¿Cuál es su mayor área de interés?
 - a) Práctica comunitaria _____
 - b) Práctica específica (máximo 5 patologías) _____
 - c) Investigación _____
 - d) Área administrativa _____
 - e) Otros _____
9. ¿En qué tipo de institución trabaja la mayor parte de su tiempo?
 - a) Hospital universitario público _____
 - b) Hospital universitario privado _____
 - c) Hospital público _____
 - d) Hospital privado _____
 - e) Academia _____
 - f) Institución dedicada a la investigación _____
 - g) Institución gubernamental _____
10. ¿En promedio, cuál es el número de preguntas sobre el diagnóstico/tratamiento de diversas enfermedades tumorales que suele hacerse cada semana? ____ (preguntas/semana)
11. ¿En promedio, cuántas horas dedica a mejorar el conocimiento en hematología/oncología al mes? ____ (horas/mes)
12. ¿Cuántos artículos relacionados con hematología y oncología lee en promedio, por semana? ____ (artículos/semana)
13. ¿Qué tipo de artículos utiliza para actualizarse de forma regular?
 - a) Revisiones sistemáticas y metaanálisis _____
 - b) Guías de práctica clínica _____
 - c) Revisiones narrativas _____
 - d) Experimentos clínicos _____
 - e) Conferencias en congresos nacionales e internacionales _____
 - f) Libros de texto _____
 - g) Otros _____
14. ¿Considera que su conocimiento sobre las siguientes plataformas es básico, medio o avanzado?

PubMed	básico ____ medio ____ avanzado ____
Biblioteca Cochrane	básico ____ medio ____ avanzado ____
Embase	básico ____ medio ____ avanzado ____
Lilacs	básico ____ medio ____ avanzado ____
15. ¿Considera que utilizar la información suministrada por medicina basada en evidencia mejora el cuidado de los pacientes? Sí ____ No ____
16. ¿Considera que utilizar los recursos proporcionados por la medicina basada en evidencia mejora la calidad de las intervenciones en hematología/oncología? Sí ____ No ____
17. ¿Considera que al utilizar los recursos proporcionados por la medicina basada en evidencia puede mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer? Sí ____ No ____
18. ¿Considera que la opinión de los expertos es una buena fuente de información? Sí ____ No ____
19. ¿Considera usted que tiene alguna limitación para el ejercicio de la medicina basada en la mejor evidencia en hematología/oncología? Sí ____ No ____ Si su respuesta es afirmativa, especifique cuál o cuáles: _____
20. ¿Considera usted que los simposios o eventos patrocinados por la industria farmacéutica son una buena fuente de información para guiar la toma de decisiones de tratamiento en hematología/oncología? Sí ____ No ____
21. ¿Le gustaría realizar investigación institucional de buena calidad sobre intervenciones en hematología/oncología? Sí ____ No ____ ¿Qué razones lo limitan? _____
22. ¿Qué guías de práctica clínica utiliza como soporte regular para facilitar la toma de decisiones en el diagnóstico/tratamiento de sus pacientes?
 - a) NCCN (National Comprehensive Cancer Network)
 - b) ASCO (American Society of Clinical Oncology)
 - c) ASH (American Society of Hematology)
 - d) BSH (British Society of Hematology)
 - e) CCO (Cancer Care Ontario)
 - f) Ninguna

23. Respecto a los términos de medicina basada en la evidencia mencionados a continuación, responda lo siguiente: a) No lo entiendo y no quiero saber al respecto. b) No lo entiendo y quiero saber al respecto. c) Lo entiendo.

Sesgo de armonización

No lo entiendo y no quiero saber al respecto		No lo entiendo y quiero saber al respecto		Lo entiendo	
----------------------------------------------	--	-------------------------------------------	--	-------------	--

Estudio clínico fase IV

No lo entiendo y no quiero saber al respecto		No lo entiendo y quiero saber al respecto		Lo entiendo	
----------------------------------------------	--	-------------------------------------------	--	-------------	--

Estudio clínico fase III

No lo entiendo y no quiero saber al respecto		No lo entiendo y quiero saber al respecto		Lo entiendo	
----------------------------------------------	--	-------------------------------------------	--	-------------	--

Estudio clínico fase II

No lo entiendo y no quiero saber al respecto		No lo entiendo y quiero saber al respecto		Lo entiendo	
----------------------------------------------	--	-------------------------------------------	--	-------------	--

Estudio fase I

No lo entiendo y no quiero saber al respecto		No lo entiendo y quiero saber al respecto		Lo entiendo	
----------------------------------------------	--	-------------------------------------------	--	-------------	--

Nivel de evidencia

No lo entiendo y no quiero saber al respecto		No lo entiendo y quiero saber al respecto		Lo entiendo	
----------------------------------------------	--	-------------------------------------------	--	-------------	--

Gráfico de embudo (funnel plot)

No lo entiendo y no quiero saber al respecto		No lo entiendo y quiero saber al respecto		Lo entiendo	
----------------------------------------------	--	-------------------------------------------	--	-------------	--

Sesgo de selección

No lo entiendo y no quiero saber al respecto		No lo entiendo y quiero saber al respecto		Lo entiendo	
----------------------------------------------	--	-------------------------------------------	--	-------------	--

Revisión sistemática/metaanálisis

No lo entiendo y no quiero saber al respecto		No lo entiendo y quiero saber al respecto		Lo entiendo	
----------------------------------------------	--	-------------------------------------------	--	-------------	--

Riesgo relativo (RR)

No lo entiendo y no quiero saber al respecto		No lo entiendo y quiero saber al respecto		Lo entiendo	
----------------------------------------------	--	-------------------------------------------	--	-------------	--

Razón de probabilidad (odds ratio)

No lo entiendo y no quiero saber al respecto		No lo entiendo y quiero saber al respecto		Lo entiendo	
----------------------------------------------	--	-------------------------------------------	--	-------------	--

Regresión logística

No lo entiendo y no quiero saber al respecto		No lo entiendo y quiero saber al respecto		Lo entiendo	
----------------------------------------------	--	-------------------------------------------	--	-------------	--

Razón de riesgo (hazard ratio)

No lo entiendo y no quiero saber al respecto		No lo entiendo y quiero saber al respecto		Lo entiendo	
----------------------------------------------	--	-------------------------------------------	--	-------------	--

Análisis de supervivencia (Kaplan-Meier)

No lo entiendo y no quiero saber al respecto		No lo entiendo y quiero saber al respecto		Lo entiendo	
----------------------------------------------	--	-------------------------------------------	--	-------------	--

Poder

No lo entiendo y no quiero saber al respecto		No lo entiendo y quiero saber al respecto		Lo entiendo	
----------------------------------------------	--	-------------------------------------------	--	-------------	--

Número necesario para hacer daño (number needed to harm, NNH)

No lo entiendo y no quiero saber al respecto		No lo entiendo y quiero saber al respecto		Lo entiendo	
----------------------------------------------	--	-------------------------------------------	--	-------------	--

Número necesario por tratar (number needed to treat, NNT)

No lo entiendo y no quiero saber al respecto		No lo entiendo y quiero saber al respecto		Lo entiendo	
----------------------------------------------	--	-------------------------------------------	--	-------------	--

Intervalo de confianza

No lo entiendo y no quiero saber al respecto		No lo entiendo y quiero saber al respecto		Lo entiendo	
----------------------------------------------	--	-------------------------------------------	--	-------------	--

Media/mediana

No lo entiendo y no quiero saber al respecto		No lo entiendo y quiero saber al respecto		Lo entiendo	
----------------------------------------------	--	-------------------------------------------	--	-------------	--

Sesgo de ejecución

No lo entiendo y no quiero saber al respecto		No lo entiendo y quiero saber al respecto		Lo entiendo	
----------------------------------------------	--	-------------------------------------------	--	-------------	--

Tasa de reducción del riesgo relativo

No lo entiendo y no quiero saber al respecto		No lo entiendo y quiero saber al respecto		Lo entiendo	
----------------------------------------------	--	-------------------------------------------	--	-------------	--

24. En la siguiente sección califique de 0 a 100 (%) el nivel de confianza que usted tiene en la información proporcionada por los siguientes tipos de estudio utilizados de forma regular en hematología y oncología:

Opinión de expertos

0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	------

Presentación y análisis sobre el diagnóstico y tratamiento de un caso clínico en patologías de baja incidencia

0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	------

Serie de casos retrospectivas

0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	------

Serie de casos prospectivas

0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	------

Estudios observacionales

0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	------

Experimentos clínicos

0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	------

Revisión sistemática y metaanálisis

0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	------

Referencias

1. Greenwood M. The statistician and medical research. *BMJ*. 1948;2(4574):467.
2. González de Dios J. De la medicina basada en la evidencia a la evidencia basada en la medicina. *An Pediatr (Barc)*. 2001;55(5):429-39.
3. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996;312(7023):71-2.
4. Sackett DL, Rosenberg WM, Haynes RB. Evidence-based medicine. How to practice and teach EBM. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1997.
5. Guyatt GH, Meade MO, Jaeschke RZ, Cook DJ, RB. Practitioners of evidence based care. Not all clinicians need to appraise evidence from scratch but all need some skills. *BMJ*. 2000;320(7240):954-5.
6. Guyatt GH, editor. Users' Guides to the Medical Literature: A Manual of Evidence-Based Clinical Practice. Chicago, IL: AMA Press; 2002.
7. Stacey D, Bennett CL, Barry MJ, Col NF, Eden KB, Holmes-Rovner M, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(10):CD001431.
8. Haynes RB, Devereaux PJ, Guyatt GH. Clinical expertise in the era of evidence-based medicine and patient choice. *ACP J Club*. 2002;136(2):A11-4.
9. DiMasi JA, Grabowski HG. Economics of new oncology drug development. *J Clin Oncol*. 2007;25(2):209-16.
10. Brooks AD, Sulimanoff I. Evidence-based oncology project. *Surg Oncol Clin N Am*. 2002;11(1):3-10, vii.
11. Brennan MF. Randomized clinical trials in oncology commentary. *Surg Oncol Clin N Am*. 2002;11(1):1-2, vii.
12. Cañedo R, Arencibia RJ, Perezleo L, Conill C, Araújo JA. La Colaboración Cochrane en Cuba: producción de ensayos clínicos en Iberoamérica. *ACIMED*. 2004;12(2).
13. Correa P, Fonham ET, Bravo JC, Bravo LE, Ruiz B, Zarama G, et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-helicobacter pylori therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(23):1881-8.
14. Gong C, Mera R, Bravo JC, Ruiz B, Diaz-Escamilla R, Fonham ET, et al. KRAS mutations predict progression of preneoplastic gastric lesions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999;8(2):167-71.
15. Buendia MT, Terselich G, Lozano JM, Viscaino MP. Acute lymphoblastic leukemia in children: nonrandomized comparison of conventional vs. intensive chemotherapy at the National Cancer Institute of Colombia. *Med Pediatr Oncol*. 1997;28(2):108-16.
16. Michaud G, McGowan JL, van der Jagt R, Wells G, Tugwell P. Are therapeutic decisions supported by evidence from health care research? *Arch Intern Med*. 1998;158(15):1665-8.
17. Ahmadi-Abhari S, Soltani A, Hosseinpanah F. Knowledge and attitudes of trainee physicians regarding evidence-based medicine: a questionnaire survey in Tehran, Iran. *J Eval Clin Pract*. 2008;14(5):775-9.
18. Novak K, Miric D, Jurin A, Vukojevic K, Aljinovic J, Caric A, et al. Awareness and use of evidence-based medicine databases and Cochrane Library among physicians in Croatia. *Croat Med J* 2010;51(2):157-64.
19. Barghouti F, Halaseh L, Said T, Mousa AH, Dabdoub A. Evidence-based medicine among Jordanian family physicians: awareness, attitude, and knowledge. *Can Fam Physician*. 2009;55(7):e6-13.
20. Greenhalgh T. Narrative based medicine: narrative based medicine in an evidence based world. *BMJ*. 1999;318(7179):323-5.
21. Broom A, Adams J, Tovey P. Evidence-based healthcare in practice: a study of clinician resistance, professional de-skilling, and inter-specialty differentiation in oncology. *Soc Sci Med*. 2009;68(1):192-200.
22. Woodcock JD, Greenley S, Barton S. Doctors' knowledge about evidence based medicine terminology. *BMJ*. 2002;324(7343):929-30.
23. Ulvenes LV, Aasland O, Nylenna M, Kristiansen IS. Norwegian physicians' knowledge of and opinions about evidence-based medicine: cross-sectional study. *PLoS One*. 2009;4(11):e7828.
24. Al Omari M, Khader Y, Jadallah K, Dauod AS, Al-Shdifat AA. Awareness, attitude and practice of evidence-based medicine among primary health care doctors in Jordan. *J Eval Clin Pract*. 2009;15(6):1131-6.
25. Légaré F, Ratté S, Gravel K, Graham ID. Barriers and facilitators to implementing shared decision-making in clinical practice: update of a systematic review of health professionals' perceptions. *Patient Educ Couns*. 2008;73(3):526-35.
26. Djulbegovic B, Loughran TP Jr, Hornung CA, Kloecker G, Efthimiadis EN, Hadley TJ, et al. The quality of medical evidence in hematology-oncology. *Am J Med*. 1999;106(2):198-205.
27. Galloway M, Baird G, Lennard A. Haematologists in district general hospitals practise evidence based medicine. *Clin Lab Haematol*. 1997;19(4):243-8.
28. Booth A. What proportion of healthcare is evidence based? Resource Guide. [Consultado el 18/abril/2006]. Disponible en: <<http://www.shef.ac.uk/scharr/ir/percent.html>>.
29. Pavlidis N, Hansen H, Stahel R. ESMO clinical recommendations: a practical guide for medical oncologists. *Ann Oncol*. 2007;18(11):1759-63.
30. Vigna-Taglianti F, Vineis P, Liberati A, Faggiano F. Quality of systematic reviews used in guidelines for oncology practice. *Ann Oncol*. 2006;17(4):691-701.
31. Dahm P, Poolman RW, Bhandari M, Fesperman SF, Baum J, Kosiak B, et al. Perceptions and competence in evidence-based medicine: a survey of the American Urological Association Membership. *J Urol*. 2009;181(2):767-77.
32. Jazieh AR, Azim HA, McClure J, Jahanzeb M. The process of NCCN guidelines adaptation to the Middle East and North Africa region. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8 Suppl 3:S5-7.
33. Vincent S, Djulbegovic B. Oncology treatment recommendations can be supported only by 1-2% of high-quality published evidence. *Cancer Treat Rev*. 2005;31(4):319-22.
34. Satterlee WG, Eggers RG, Grimes DA. Effective medical education: insights from the Cochrane Library. *Obstet Gynecol Surv*. 2008;63(5):329-33.

Análisis de la codelección 1p19q como marcador pronóstico en pacientes con glioblastoma primario

Analysis of 1p19q codeletion as a prognostic marker for patients with primary glioblastoma

► Andrés Felipe Cardona^{1,3}, León Darío Ortiz^{3,4}, Henry Becerra¹, Enrique Jiménez-Hakim⁵, Fernando Hakim⁵, Juan Armando Mejía⁵, Sonia Bermúdez⁶, Nicolás Useche⁶, Carlos Emilio Restrepo⁵, Silvia Serrano², Hernán Carranza^{1,2}, Carlos Vargas^{1,2}, Jorge Miguel Otero^{1,2}, Álvaro Muñoz⁷, Pilar Archila^{2,8}, Orlando Ricaurte⁹, Ludovic Reveiz¹⁰, July Katherine Rodríguez², Andrés Acevedo¹¹, Germán Peña⁵, Diana Torres^{2,12}

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

²Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer (FICMAC); investigador asociado ONCOLGroup.

³Investigador asociado Red Latinoamericana de Neurooncología (RedLANO).

⁴Departamento de Oncología Clínica, Sección Neurooncología, Instituto de Cancerología, Clínica Las Américas (Medellín, Colombia).

⁵Departamento de Neurocirugía, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

⁶Departamento de Imágenes Diagnósticas, Sección Neurorradiología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

⁷Grupo Radioterapia, Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

⁸Departamento de Patología, Hospital de San José (Bogotá, Colombia).

⁹Departamento de Patología, Universidad Nacional de Colombia (Bogotá, Colombia).

¹⁰Red Iberoamericana de la Colaboración Cochrane.

¹¹Grupo Hematología y Trasplante de Médula Ósea, Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

¹²Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana (Bogotá, Colombia).

Resumen

Introducción: La deleción de los cromosomas 1p y/o 19q se ha relacionado con el pronóstico y la quimiosensibilidad en pacientes con oligodendrogliomas anaplásicos y glioblastomas (GB) secundarios. No obstante, el pronóstico de estas alteraciones en Colombia es desconocida.

Materiales y métodos: Presentar un análisis detallado de la supervivencia libre de progresión (SLP) y global (SG) de 38 pacientes con GB primario en quienes se realizó un estudio exploratorio sobre el impacto de las traslocaciones 1p/19q evaluadas por reacción en cadena de polimerasa (PCR).

Resultados: La media para la edad fue de 60 años (DE \pm 1) y la distribución por sexo fue homogénea (19 hombres y 19 mujeres). La mediana de SG según el estado del 1p y del 19q fue: 1p(+) (n = 10) 23.6 meses (rango 10.8-36.4)/1p(-) (n = 28) 15.8 meses (2.6-9.0) (p = 0.04) y 19q(+) (n = 12) 7.6 meses (4.4-10.7)/19q(-) (n = 26) 10.43 meses (1.2-19.6) (p = 0.82). De igual forma, entre quienes tuvieron el 1p(+), la mediana de SLP fue de 9.73 meses (2.6-53) versus el 1p(-) 3.97 meses (4.3-15.1) (p = 0.053).

Conclusión: En una serie limitada de pacientes con GB primario, se encontró que el 1p(+) influyó sobre la SG y la SLP. Estos hallazgos requieren una validación prospectiva, pero sugieren que la deleción del 1p puede afectar el pronóstico de los gliomas de alto grado tratados con quimiorradiación.

Palabras clave: 1p/19q, glioblastoma, temozolamida, glioma de alto grado, respuesta, supervivencia.

Abstract

Background: Deletions on chromosomes 1p and 19q have been shown to correlate with prognosis and chemosensitivity in anaplastic oligodendrogliomas and secondary glioblastoma (GB). However, the impact of these alterations over the main outcomes in Colombian patients is unclear.

Materials and methods: To present a detailed analysis of a cohort of 38 patients with primary GB who participated in an exploratory analysis of 1p19q translocations documented by polymerase chain reaction (PCR). Data include the analysis of progression free survival (PFS) and overall survival (OS).

Results: Mean age was 60 (SD \pm 1) and distribution by gender was homogenous (19 males and 19 females). OS according to the state of 1p and 19q was: 1p(+) (n = 10) 23.6 months (range 10.8-36.4)/1p(-) (n = 28) 15.8 months (2.6-9.0) (p = 0.04) and 19q(+) (n = 12) 7.6 months (4.4-10.7)/19q(-) (n = 26) 10.43 months (1.2-19.6) (p = 0.82). Likewise, for those having 1p(+), PFS was 9.73 months (2.6-53) compared to 1p(-) which was 3.97 months (4.3-15.1) (p = 0.053).

Conclusion: We found that 1p(+) influenced OS and PFS in a limited series of patients with primary GB treated with chemo/radiotherapy in Colombia. Such findings must be validated prospectively but the results suggest that 1p affected the prognosis of non-selected with GB.

Key words: 1p/19q, glioblastoma, temozolamide, high grade glioma, response, survival.

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). Calle 119 N° 7-75. **Teléfono:** (+571) 603 0303 ext. 5227.

Fecha de recepción: 10 de enero del 2012. **Fecha de aprobación:** 15 de mayo de 2012.

Declaración de conflictos de interés: Carlos Alberto Vargas trabaja como asesor externo de productos Roche S.A. y Andrés Felipe Cardona recibió en el pasado un estipendio de laboratorios Pfizer S.A., Productos Roche S.A. y Boehringer Ingelheim.

Introducción

La clasificación histológica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) constituye el estándar actual para determinar el pronóstico y seleccionar las intervenciones terapéuticas para los tumores cerebrales de estirpe glial¹. El glioblastoma (GB) es el tumor primario más frecuente y agresivo entre los adultos, representando entre el 12% y 15% de todas las neoplasias intracraniales. A pesar del tratamiento multimodal disponible, que incluye la cirugía, radioterapia y quimioterapia, el pronóstico de esta entidad nosológica continúa siendo pobre, con una mediana de supervivencia global (SG) que oscila entre los 12 y 14 meses y una mortalidad estimada a los dos años del 80%¹.

En algunos casos, se pueden lograr supervivencias más prolongadas, especialmente en la población de sujetos menores de 60 años¹. También se han identificado algunos factores clínicos relacionados con la evolución de la enfermedad, entre los que cabe mencionar la edad temprana de presentación, el estado funcional al diagnóstico, el uso de quimioterapia adyuvante, la extensión de la resección y el estado de metilación de la metil-guanina-metil-transferasa (MGMT). Sin embargo, estas variables son insuficientes para definir el pronóstico de una neoplasia que presenta heterogeneidad genotípica².

Con la aparición de nuevos marcadores moleculares, se ha podido caracterizar, al menos en parte, el comportamiento de los tumores cerebrales. El conocimiento progresivo de la génesis tumoral ha permitido comprender las vías implicadas en el desarrollo, progresión y cambio en la gradación de los tumores gliales de alto grado². En los GB, se han encontrado alteraciones asociadas con la amplificación y sobreexpresión de los genes EGFR (*epidermal growth factor receptor*), CDK4 (*cyclin-dependent kinase 4*) y MDM2 (*murine doble minute 2*), además de la inactivación de varios genes supresores de tumor localizados en los cromosomas 9 (CDKN2A/P16), 10p, 10q (incluyendo el gen PTEN/MMAC1), 13q, 17p (p53), 19q y 22q^{3,4}.

Uno de los descubrimientos más importantes en la genética de los tumores cerebrales ha sido la diferenciación entre los oligodendrogliomas anaplásicos y los GB; en los primeros, se han documentado pérdidas alélicas en los cromosomas 1p y 19q (60% al 80% de

los casos), como resultado de una translocación no balanceada $t(1;19)(q10;p10)^{5-8}$, que se correlaciona con una mayor sensibilidad a los agentes alquilantes y a la radioterapia, eventos que permiten predecir la SG^{2,9,10}.

Múltiples estudios han analizado el compromiso de grandes regiones de microsatélites en GB sin focalizarse en genes específicos. La complejidad de la estructura centromérica de la región cromosómica 1p ha sido un obstáculo para el mapeo de los genes supresores tumorales localizados en esta área. Boulay y colaboradores describieron deleciones en el cromosoma 1p en una población de 118 pacientes con GB secundario, demostrando que las pérdidas parciales o totales en el brazo corto del cromosoma 1 permiten subdividir la enfermedad en tres categorías que confieren diferentes perfiles pronósticos; estas son: las teloméricas (47%), las intersticiales (29%) y las centroméricas (24%).

Los mismos autores diseñaron 10 haplotipos diferentes para correlacionarlos con la SG de los pacientes, encontrando que la pérdida del marcador centromérico D1S2696, localizado en el intrón 12 del gen NOTCH2 (*neurogenic locus notch homolog protein 2*), se asoció de forma significativa con un curso favorable de la enfermedad ($p = 0.0175$), en tanto que la pérdida del 19q concomitante con el compromiso de la heterocigosidad del 1p no influyó sobre este desenlace. También se desarrolló una combinación para determinar duplicaciones pericéntricas en 1q21 y NOTCH2, hallando algún grado de relación con la supervivencia a dos años⁸.

Este estudio presenta un análisis del pronóstico y desenlaces encontrados en 38 pacientes colombianos con el diagnóstico de GB primario según el perfil de la codelección 1p19q.

Materiales y métodos

El análisis incluyó una cohorte de pacientes con GB tratados con biopsia cerebral guiada bajo neuronavegación o con resección óptima ($\geq 95\%$) o subóptima de las zonas comprometidas, descartando aquellas con necrosis o sangrado. Todos los casos fueron seleccionados durante un período de dos años y se obtuvo consentimiento informado para la realización de los estudios y su inclusión en el registro previa aprobación del estudio por un comité de ética independiente.

Extracción de ADN

La extracción del ADN se hizo a partir de dos secciones de 10 micras de tejido tumoral embebido en parafina, obtenido mediante microdissección manual y utilizando un kit de extracción dispuesto para tal fin (Macherey-Nagel, Düren, Alemania). Después de la remoción de la parafina y de la exposición nocturna del ADN a proteinasa K, se obtuvo el material genético, siguiendo pasos de incubación y centrifugación. Se determinó la concentración de ADN mediante espectrofotometría, para asegurar que hubiese suficiente cantidad del material (logrando una concentración fija de alrededor de 30 mcg/ml). Todas las muestras se almacenaron a -20°C hasta el momento de su análisis.

Reacción en cadena de polimerasa (PCR)

Para la realización del análisis de la pérdida de heterocigosidad, se amplificaron ocho secuencias de microsatélites mediante PCR (tabla 1). Cuatro de estos se localizaron en el cromosoma 1p y cuatro en el 19q. Para amplificar los ocho microsatélites, se estandarizaron tres reacciones de PCR (2 PCR dúplex y 1 PCR multiplex) que se llevaron a cabo en un volumen final de 15 µl, utilizando una mezcla maestra específica para PCR multiplex (Qiagen, Mannheim, Alemania), incluyendo 100 ng de ADN por reacción.

El termociclador se programó siguiendo un patrón estándar para la denaturación inicial a 95°C; el anillaje de los cebadores se hizo a una temperatura específica durante un minuto con extensión a 72°C por el mismo tiempo. Dentro de las PCR MP4.1 y MP4.2 (ambas con

una temperatura de anillaje de 61°C), se amplificaron los microsatélites D1S214 y D19S219, y D1S199 y D19S112, respectivamente. Mientras la reacción de PCR MP8 (temperatura de anillaje de 55°C) amplificó los microsatélites D1S2734, D1S508, D19S412 y D19S596.

Análisis por GeneScan

Para el análisis de la pérdida de heterocigosidad, los productos de la PCR fueron separados en el equipo AbiPrism (Applied Biosystems, UK) usando 2 µl por cada reacción de PCR que se mezcló con 1 µl de GeneScan-500 ROX de tamaño estándar (Applied Biosystems, Cheshire, Reino Unido) y con 10 µl de formamida desionizada. Después de la desnaturalización, se añadieron 10 µl de la mezcla en una bandeja de 324 pozos y se hizo la lectura de los resultados con el programa GeneScan, que permite la detección fluorimétrica de múltiples locis.

Análisis estadístico

La información extraída de las historias clínicas fue valorada por dos investigadores, que registraron los datos en un formato diseñado para el estudio. Posteriormente, estos se digitaron en una base de datos y se analizaron usando el paquete estadístico SPSS v19.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, EE. UU.).

Se analizaron diversas variables demográficas, la SG, la SLP, y otras que se consideraron tenían implicaciones pronósticas. Los resultados se obtuvieron y describieron por medio de la determinación de frecuencias absolutas, relativas, medidas de tendencia central y de dispersión. El cruce de variables se realizó con tablas de contingencia sometidas a pruebas de dependencia y asociación, empleando el estadístico Ji al cuadrado (X^2) o el test exacto de Fisher cuando fue necesario. Para todos los casos, el nivel de significancia fue $p < 0.05$.

Las estimaciones de supervivencia se hicieron utilizando el modelo no paramétrico del límite del producto (método de Kaplan-Meier), y las funciones de supervivencia se compararon mediante la prueba log-rank. Con el fin de controlar la confusión, se realizó un análisis multivariado de supervivencia mediante la regresión de Cox, haciendo uso de la prueba de Wald para corroborar la significancia de los parámetros en el modelo. Se verificó gráficamente el supuesto de riesgos proporcionales y los demás se evaluaron mediante el análisis de residuales.

Tabla 1. Secuencia de los primers y longitud de los fragmentos obtenidos

Primer 5'	Modif. ¹	Secuencia	Longitud ²
D1S508-U	FAM	AgCTggggAATATATgTNTCATAT	
D1S508-L	No	TTggCCCgTTgTTgTgAA	115 pb ³
D1S2734-U	FAM	CCTTgTCACATgCCTCATA	
D1S2734-L	No	CTggCACTCAgACCTCAAAA	210 pb
D1S214-U	FAM	gCTgAggCAggAgAATAgTT	
D1S214-L	No	ACCTAgAAgTgggATTgCTg	200 pb
D1S199-U	FAM	AgCCATgATCATgACACTACA	
D1S199-L	No	gACCAgTgCTCCgTAAATA	130 pb
D19S219-U	HEX	AggTTgCAgTgAgCCAAT	
D19S219-L	No	TgTTTTgTggCTgCTCCT	160 pb
D19S412-U	HEX	gAgCgACAATgAgACTCT	
D19S412-L	No	ACCTCATgTgTCTCCTCCT	130 pb
D19S596-U	HEX	AATCCgAgAgTgggAgTTT	
D19S596-L	No	TTTTTgAgCCAATgCACT	215 pb
D19S112-U	HEX	gCCAATTCATgTgAAg	
D19S112-L	No	gCCAATTCATgTgAAg	120 pb

¹ Modif.: modificación.

² Longitud: la longitud aproximada de cada fragmento puede variar entre individuos.

³ pb: pares de bases.

Resultados

Características de la población

Un total de 38 pacientes con edades entre 24 y 75 años (media 50, SD \pm 1) fue incluido en el estudio. Diecinueve sujetos fueron mujeres, el 84.2% eran mayores de 50 años, el 65.8% de los pacientes tenía un estado funcional basal cuantificado por el índice de Karnofsky mayor del 70% y el Barthel excedió el 70% en 23 sujetos. La mediana para el tamaño de la lesión inicial fue 21.7 mm (rango 14-64 mm), sin diferencias según el sexo ($p = 0.27$), la presencia o no de multicentricidad ($p = 0.092$), la localización de la neoplasia ($p = 0.82$) y el hallazgo de sangrado ($p = 0.54$). No obstante, a mayor tamaño tumoral (≥ 30 mm), superior el riesgo de compromiso funcional ($p = 0.036$), la necesidad de soporte esteroide ($p = 0.028$) y la extensión al cuerpo calloso ($p = 0.001$).

La tabla 2 presenta las principales características demográficas de la población en estudio. De la totalidad de los sujetos incluidos, el 52.6% ($n = 20$) no tuvo alteraciones completas o parciales en 1p o 19q. Por el contrario, 7 sujetos tuvieron alguna deleción en el 19q y 2 en ambos. La distribución de estas alteraciones no presentó ninguna asociación con el tamaño tumoral estratificado, el sexo, la presencia de multicentricidad, la afectación del cuerpo calloso y el estado funcional. En contraposición, se documentó una tendencia positiva para la mejor respuesta al tratamiento concomitante

Tabla 2. Características generales de los pacientes con diagnóstico de GB

Característica	N	%
Sexo		
Hombre	19	50
Mujer	19	50
Edad		
Media	50	
SD (\pm)	1	
Edad por estratos		
> 50 años	32	84.2
< 50 años	6	15.8
Escala funcional de Karnofsky (%)		
≥ 70	25	65.8
< 70	8	21.1
Multicentricidad		
Sí	7	18.4
No	31	81.6
Infiltración del cuerpo calloso		
Sí	7	18.4
No	30	78.9
Enfermedad residual		
Sí	27	71.1
No	6	15.8
ND	5	13.2
Compromiso neurológico basal		
Sí	9	23.0
No	10	26.3
ND	19	50

con radio y quimioterapia con temozolomida, seguida de temozolomida adyuvante ($p = 0.052$).

Supervivencia global y pronóstico

El análisis de la pérdida de heterocigosidad para el 1p encontró en la población positiva una SG de 23.6 meses (rango 10.8-36.4), valor que para la negativa fue de 15.8 meses (rango 2.6-9.0) ($p = 0.046$) (figura 1). Así mismo, la SLP de los pacientes que fueron positivos para el 1p difirió de su contraparte negativa, siendo de

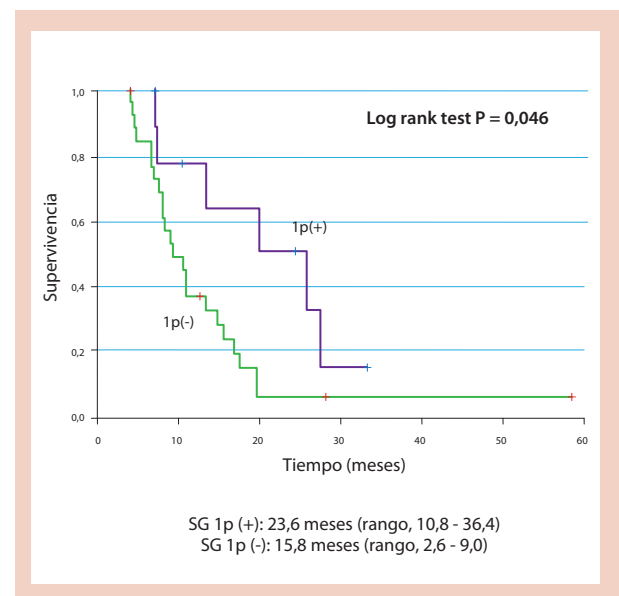


Figura 1. Relación entre la codeleción 1p y la SG de los pacientes en estudio.

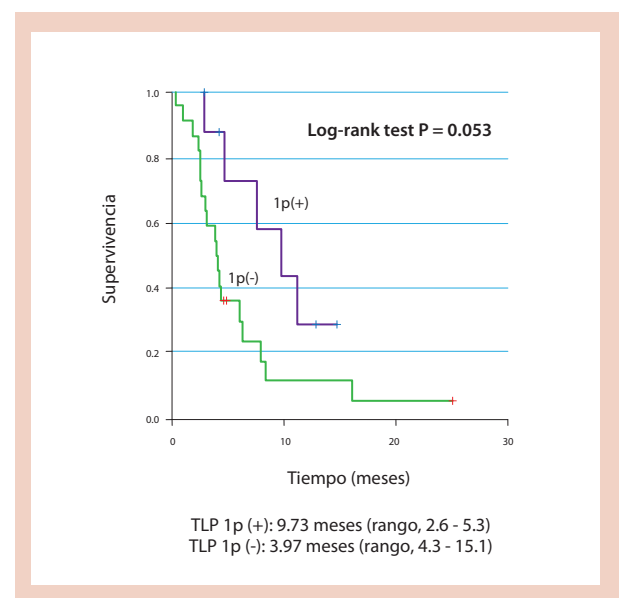


Figura 2. Diferencias para el tiempo libre de progresión entre los grupos con y sin la pérdida de heterocigosidad para 1p.

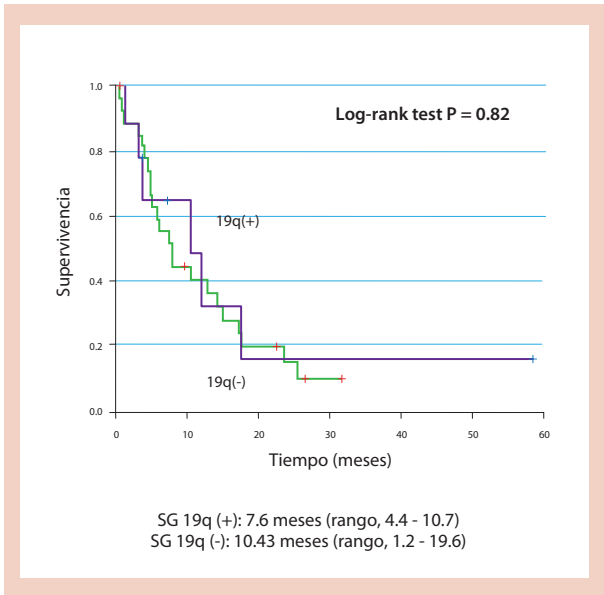


Figura 3. Diferencia para la SG respecto de la positividad o negatividad para la pérdida de heterocigosidad del 19q.

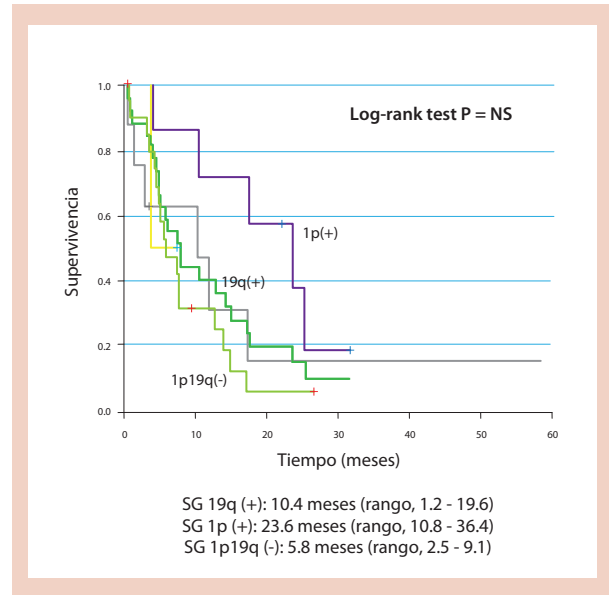


Figura 4. Supervivencia global discriminada por la pérdida de 1p19q y la negatividad para ambos marcadores.

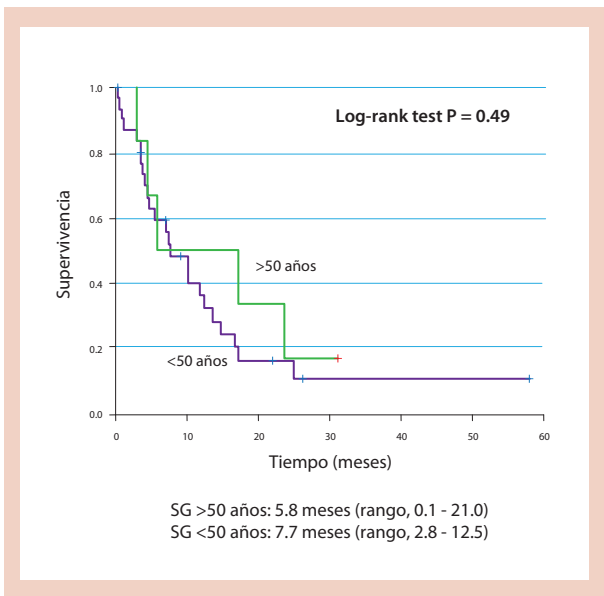


Figura 5. Diferencias en la SG según la distribución por la edad.

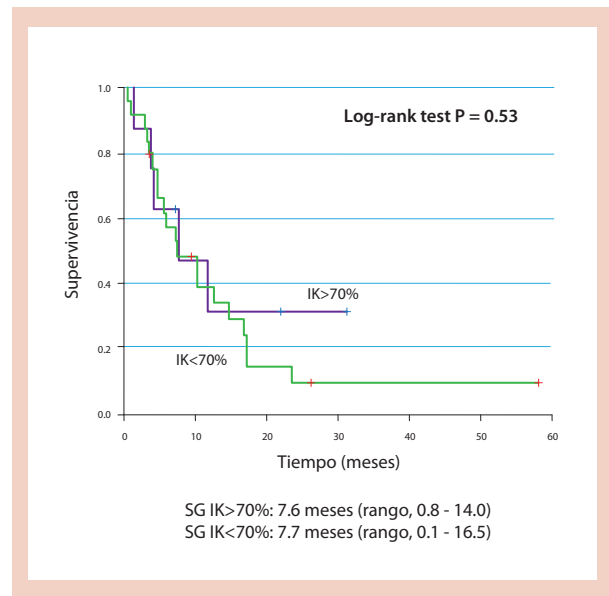


Figura 6. Supervivencia según el estado funcional basal.

9.7 meses (rango 2.6-5.3) para el primer grupo y de 3.9 meses (rango 4.3-15.1) para el segundo ($p = 0.005$) (figura 2). El mismo análisis para la delección 19q mostró entre los pacientes positivos y negativos para la pérdida de heterocigosidad una SG de 7.6 meses (rango 4.4-10.7) y de 10.4 meses (rango 1.2-19.6), respectivamente ($p = 0.82$) (figura 3).

Al discriminar la SG según el estado positivo para el 1p y 19q, y negativo para ambos, se encontró que la SG para los sujetos que tenían la pérdida del 19q fue de 10.4 meses (rango 1.2-19.6), mientras que para los

positivos en el 1p fue de 23.6 meses (rango 10.8-36.4) ($p = 0.02$). En contraposición, la SG para los pacientes que fueron negativos para el 1p y 19q fue de 5.8 meses (rango 2.5-9.1) (figura 4). Tampoco se halló una diferencia positiva cuando los pacientes se estratificaron según su edad (mayores y menores de 50 años, 5.8 meses vs. 7.7 meses; $p = 0.49$) (figura 5). El estado funcional basal no influyó sobre la SG, que resultó ser de 7.6 meses (rango 0.8-14.0) para aquellos con un índice mayor del 70% y de 7.7 meses (rango 0.1-16.5) para los sujetos más comprometidos ($p = 0.53$) (figura 6). El modelo

Tabla 3. Modelo de Cox para la supervivencia global (significancia estadística para el análisis de 1p)

Variable	B	SE	Wald	Sig.	RR	IC95%	
						Inf.	Sup.
PCR19q	.99	0.47	0.55	0.45	1.4	0.56	3.58
PCR1p	0.35	0.48	4.2	0.04	2.7	1.04	6.98
Edad (>50 años)	0.48	0.56	0.74	0.38	1.62	0.53	4.91
Enfermedad residual	-0.50	0.56	0.80	0.36	0.60	0.20	1.81
Estado funcional	-0.30	0.50	0.37	0.53	0.73	0.27	1.96

de Cox demostró que la única variable que modificó positivamente la SG fue la delección parcial o completa del 1p ($p = 0.004$) (tabla 3).

Discusión

Los tumores de estirpe glial de origen astrocitario u oligodendrogliar, y aquellos con un patrón mixto son los más frecuentes en los adultos. Suelen tener fenotipos diferentes y cursos clínicos disímiles; desde la introducción de la inmunohistoquímica y el uso de la biología molecular tumoral, su diferenciación es más sencilla y permite seleccionar los tratamientos oncológicos¹¹. La codelección 1p19q se encuentra en la mayoría de los oligodendrogliomas, permitiendo subclasificar este tumor¹¹; resultados publicados por el Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) y la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) determinaron en pacientes con oligodendrogliomas y oligoastrocitomas anaplásicos que la pérdida parcial de los cromosomas 1 y 19 tiene un impacto significativo sobre la SG, hasta el punto de permitir caracterizar la enfermedad por su genotipo².

Hay información que sustenta que el número de copias de locus específicos podría estar involucrado en mecanismos relacionados con la progresión tumoral y la respuesta al tratamiento. Se ha intentado establecer los genes que se encuentran en zonas particulares del cromosoma 1, evento que ha permitido documentar alteraciones en el NOTCH2, gen que regula varias vías relacionadas con el neurodesarrollo^{8,12}. Aproximadamente el 15% de los GB presentan algún componente oligodendrogliar y una frecuencia variable de las delecciones en 1p y 19q, hecho que se correlaciona con una mejor expectativa de vida^{13,14}. En general, los GB primarios muestran pérdidas de algunos alelos del brazo corto del cromosoma 1 y del largo del 19 en cerca del 10% de los casos, en tanto que las pérdidas

cromosómicas en el 19q ocurren del 13% a 32% y se asocian con una mayor supervivencia¹⁴.

Un estudio realizado en Turquía que incluyó 40 pacientes con GB encontró que las lesiones primarias presentan alguna aberración genotípica en el 100% de los casos (1 a 6 por caso), siendo las más frecuentes las delecciones. De forma global, la alteración dominante ocurrió en el cromosoma 10, en donde se documentaron pérdidas parciales en 9 casos¹². Por otra parte, los cambios alélicos en el 1p y en el 19q solo se hallaron en 10 y 4 casos, respectivamente. Otro análisis que incluyó tumores gliales de 45 pacientes con tumores gliales supratentoriales documentó pérdidas por heterocigosidad en los cromosomas 1 y 19 en el 14% de los casos².

Ishii y colaboradores describieron la presencia de cambios alélicos en 1p en el 14% de los pacientes examinados y en el 9.5% para 19q, hallazgos discordantes con la presentación de alteraciones en el 10q (33,3%). En esta población, los datos se asociaron con un estado positivo para la metilación del promotor de la MGMT (06-metilguanina-DNA-metiltransferasa)¹⁵. El análisis de un registro de pacientes con GB y larga supervivencia encontró que cerca del 6% de los casos presentaba la codelección 1p/19q, hallazgo que fue similar a lo descrito previamente¹⁶. El análisis de los casos de Colombia demostró frecuencias superiores para las pérdidas alélicas en ambos cromosomas, reportando la alteración para 1p y 19q, en el 26% y 31%, respectivamente. Estos datos no se asociaron con el estudio de la metilación del promotor de la MGMT realizado en 18 de los casos, de los cuales el 30% resultó positivo (datos no publicados registro Red Latinoamericana de Neurooncología –RedLANO–).

En población europea, Houllier y colaboradores encontraron una asociación positiva entre la pérdida de heterocigosidad para el 1p y 19q ($p = 0.005$); no obstante, su presencia no modificó el curso de la SG¹⁷. Por el contrario, Gresner halló una asociación positiva entre las alteraciones de dos de los locus del 1p y la mejoría en la SLP ($p = 0.05$). En paralelo, el grupo de pacientes con pérdida de la heterocigosidad de este gen tuvo una posibilidad 10 veces mayor de tener un GB secundario¹⁸.

En América Latina, pocos estudios han discriminado el papel pronóstico de la codelección 1p/19q en pacientes con GB. Wernersbach y colaboradores estudiaron 88 sujetos de Brasil mediante FISH o por el

análisis cuantitativo de los microsatélites, encontrando una pérdida aislada del 1p en 4 casos (4.5%) y la del 19q en 5 (5.6%). Estas frecuencias no favorecieron la mejoría en la supervivencia de la población en estudio, hallazgo disonante con el colombiano, que evidenció en el análisis multivariado una influencia significativa del resultado del 1p sobre la SG¹⁴. Múltiples estudios han mostrado una relación nula entre el estado del 1p/19q respecto de diversas variables clínicas y patológicas. Aunque la frecuencia de las pérdidas en el 1p y 19q es más alta entre los GB secundarios (19% vs. 7.4% para el 1p y 20% vs. 9.4% para el 19q), este hallazgo no parece influir sobre los desenlaces primarios¹⁸.

El presente estudio, el primero diseñado y ejecutado en población colombiana, descubrió que las alteraciones en el 1p pueden repercutir positivamente sobre la SG y SLP, hallazgo biológico que parece constituir un factor pronóstico. No obstante, presenta ciertas limitaciones, dentro de las que cabe mencionar la ausencia de revisión neuropatológica centralizada carente de la búsqueda exhaustiva de fragmentos tumorales que incluyan un patrón glial mixto. De igual forma, no se

cuantificó la expresión del OLIG2 (*oligodendrocyte transcription factor 2*), proteína relacionada con el gen regulador de los progenitores neuroectodérmicos de la región ventral¹⁹. Su marcación diferencial parece contribuir con la estratificación de los tumores de bajo grado y anaplásicos que tienen un carácter evolutivo dependiente de los oligodendrocitos.

Otros problemas del estudio se sustentan en la incapacidad para evaluar la metilación de genes, como el MGMT implicado en la sensibilidad y resistencia a los tratamientos oncológicos de primera línea. También existen diferentes métodos para el estudio de las alteraciones cromosómicas en el 1p19q, como la evaluación por PCR, el FISH y la HCG (hibridización genómica comparativa), pruebas que demuestran una concordancia que oscila entre el 73% y 99% de los casos. En nuestro entorno, es necesario disponer de técnicas costo-efectivas que permitan seleccionar adecuadamente a los pacientes con GB candidatos para recibir quimio y radioterapia. En el futuro, el uso racional y equitativo de estos permitirá proyectar el pronóstico de la enfermedad y predecir la eficacia de las intervenciones².

Referencias

- Louis N, Ohgaki H, Wiestler O, et al. World Health Organization classification of tumours of the central nervous system. Lyon, France: WHO/IARC; 2007. p. 33-53.
- Gil-Salú J, Nieto A, Rodríguez JF, et al. Análisis de la presencia de mutaciones por pérdida de heterocigosidad de 1p/19q en tumores cerebrales de estirpe glial. *Neurocirugía*. 2007;18:285-93.
- Zhou YH, Hess KR, Liu L, Linskey ME, Yung WK. Modeling prognosis for patients with malignant astrocytic gliomas: quantifying the expression of multiple genetic markers and clinical variables. *Neuro Oncol*. 2005;7(4):485-94.
- Ohgaki H, Dessen P, Jourde B, Horstmann S, Nishikawa T, Di Patre PL, et al. Genetic pathways to glioblastoma: a population based study. *Can Res*. 2004;64(19):6892-9.
- Griffin CA, Burger P, Morsberger L, Yonescu R, Swierczynski S, Weingart JD, et al. Identification of der(1;19)(q10;p10) in five oligodendrogliomas suggests mechanism of concurrent 1p and 19q loss. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2006;65(10):988-94.
- Jenkins RB, Blair H, Ballman KV, Giannini C, Arusell RM, Law M, et al. A t(1;19)(q10;p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma. *Cancer Res*. 2006;66(20):9852-61.
- Brat DJ, Seiferheld WF, Perry A, Hammond EH, Murray KJ, Schulsinger AR, et al. Analysis of 1p, 19q, 9p, and 10q as prognostic markers for high-grade astrocytomas using fluorescence in situ hybridization on tissue microarrays from Radiation Therapy Oncology Group trials. *Neuro Oncol*. 2004;6(2):96-103.
- Boulay JL, Miserez A, Zweifel C, Sivasankaran B, Kana V, Ghaffari A, et al. Loss of NOTCH2 positively predicts survival in subgroups of human glial brain tumors. *PLoS One*. 2007;2(6):e576.
- Smith JS, Perry A, Borell TJ, Lee HK, O'Fallon J, Hosek SM, et al. Alterations of chromosome arms 1p and 19q as predictors of survival in oligodendrogliomas, astrocytomas, and mixed oligoastrocytomas. *J Clin Oncol*. 2000;18(3):636-45.
- Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu M, Lisle DK, Finkelstein DM, Hammond RR, et al. Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(19):1473-9.
- Ichimura K, Vogazianou A, Liu L, Pearson DM, Bäcklund LM, Plant K, et al. 1p36 is a preferential target of chromosome 1 deletions in astrocytic tumours and homozygously deleted in a subset of glioblastomas. *Oncogene*. 2008;27(14):2097-108.
- Arslantas A, Artan S, Oner U, Müslümanoglu MH, Ozdemir M, Durmaz R, et al. Genomic alterations in low-grade, anaplastic astrocytomas and glioblastomas. *Pathol Oncol Res*. 2007;13(1):39-46.
- Schmidt M, Antweiler S, Urban N, Mueller W, Kuklik A, Meyer-Puttitz B, et al. Impact of genotype and morphology on the prognosis of glioblastoma. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2002;61(4):321-8.

14. Pinto LW, Araújo MB, Wernersbach L, Leite AC, Chimelli LM, Vettore AL, et al. Glioblastomas: correlation between oligodendroglial components, genetic abnormalities, and prognosis. *Virchows Arch.* 2008;452(5):481-90.
15. Ishii D, Natsume A, Wakabayashi T, Hatano H, Asano Y, Takeuchi H, et al. Efficacy of temozolomide is correlated with 1p loss and methylation of the deoxyribonucleic acid repair gene MGMT in malignant gliomas. *Neurol Med Chir. (Tokyo)* 2007;47(8):341-9.
16. Krex D, Klink B, Hartmann C, von Deimling A, Pietsch T, Simon M, et al. Long-term survival with glioblastoma multiforme. *Brain.* 2007;130(Pt 10):2596-606.
17. Houillier C, Lejeune J, Benouaich A, Laigle-Donadey F, Criniere E, Mokhtari K, et al. Prognostic impact of molecular markers in a series of 220 primary glioblastomas. *Cancer.* 2006;106(10):2218-23.
18. Gresner SM, Rieske P, Wozniak K, Piaskowski S, Jaskolski DJ, Skowronski W, et al. Gliomas: association of histology and molecular genetic analysis of chromosomes 1p, 10q, and 19q. *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 2007;67(2):103-12.
19. Ligon KL, Alberta JA, Kho AT, Weiss J, Kwaan MR, Nutt CL, et al. The oligodendroglial lineage marker OLIG2 is universally expressed in diffuse gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2004;63(5):499-509.

Evaluación de la trombolisis dirigida por catéter para el manejo de la trombosis venosa profunda iliofemoral extensa

Evaluation of catheter-directed thrombolysis for iliofemoral deep venous extensive thrombosis

► Andrés Acevedo¹, Hugo Páez², Aníbal Morillo³, Alberto Muñoz⁴, Guillermo Quintero¹, Myriam Rodríguez¹, Andrés Felipe Cardona^{5,6}

¹Grupo Hematología y Trasplante de Médula Ósea, Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia); investigador asociado Hemo-ONCOLGroup.

²División de Educación, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

³Sección de Radiología Intervencionista, Departamento de Imágenes Diagnósticas, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

⁴Sección de Cirugía Vasculat Periférica, Departamento de Cirugía, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

⁵Grupo Oncología Clínica y Traslacional, Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

⁶Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer (FICMAC); investigador asociado ONCOLGroup.

Resumen

Introducción: La trombosis venosa profunda iliofemoral extensa (TVPIF) tiene un importante impacto a largo plazo en términos de insuficiencia venosa crónica e incapacidad secundaria. La trombolisis dirigida por catéter (TDC) puede reducir la morbilidad asociada a este evento.

Materiales y métodos: Se diseñó y proyectó un registro monográfico de seguimiento, que incluyó una serie de pacientes tratados con TDC en la Fundación Santa Fe de Bogotá (FSFB) entre el 2008 y 2011. Se describieron las características clínicas de los pacientes, el procedimiento y los desenlaces a corto y a largo plazo.

Resultados: La TDC se realizó en cuatro pacientes con TVPIF izquierda, tres mujeres y un hombre; la mediana de edad fue 58 años (rango 35 a 70). En tres casos, se documentó un síndrome de May-Thurner asociado (SMT). Las trombosis agudas y subagudas, caracterizadas por ultrasonografía, se encontraron cada una en dos pacientes. La TDC se llevó a cabo utilizando alteplase y tenecteplase en uno y tres pacientes, respectivamente. Al finalizar la TDC, todos los casos catalogados con SMT fueron manejados con angioplastia por balón más *stent* (ABS). El éxito trombolítico fue completo en los dos casos de TVPIF aguda, y parcial en los dos casos de TVPIF subaguda. Solo hubo un evento hemorrágico mayor y la permeabilidad del vaso a largo plazo se mantuvo en los cuatro pacientes, sin eventos tromboticos reinicidentes o reestenosis. No se diagnosticó síndrome posttrombótico en ninguno después de seis meses de seguimiento.

Conclusiones: La TDC para la TVPIF es un procedimiento factible de efectuar en nuestra institución, ofreciendo una frecuencia aceptable de complicaciones con importantes beneficios clínicos a largo plazo. En los casos de TVPIF y SMT, el uso concomitante de ABS pudo mantener la permeabilidad venosa durante el tiempo de seguimiento.

Palabras clave: terapia trombolítica, trombosis venosa, síndrome de May-Thurner, cateterismo periférico.

Abstract

Introduction: Iliofemoral extensive deep venous thrombosis (IFDVT) has an important clinical long-term impact when considering chronic venous insufficiency and related disability. Catheter-directed thrombolysis (CDT) might reduce IFDVT associated morbidity.

Materials and methods: We performed a monographic follow-up registry of CDT treated patients at Fundación Santa Fe de Bogotá (FSFB) between 2008 and 2011. We described clinical characteristics, procedure aspects and short plus long-term outcomes.

Results: CDT was performed in four patients for left IFDVT, three women and one man, with a median age of 58 years (range, 35-70). Three presented May-Thurner syndrome (MTS). Acute and subacute thromboses were characterized by ultrasonography each one in two patients. CDT was executed using alteplase and tenecteplase in one and three patients, respectively. All MTS cases were additionally managed with balloon angioplasty plus stenting (BAS), immediately after CDT. Complete thrombolytic success was evident in two acute cases and partial was evident in the two subacute cases. There was only one major but successfully controlled bleeding event in an elderly patient. Long-term venous patency by Doppler ultrasonography, without recurrent stenosis or thrombosis, was conserved in all. No postthrombotic syndrome was diagnosed after a minimum 6-month follow-up period.

Conclusions: CDT for IFDVT is a valid option to be performed at FSFB, offering acceptable complication frequency, but most importantly, relevant long-term clinical benefits. In MTS associated IFDVT cases, venous patency was maintained by concomitant use of BAS during the whole follow-up.

Key words: thrombolytic therapy, venous thrombosis, May-Thurner syndrome, peripheral catheterization.

DATOS DE CONTACTO Correspondencia: Andrés Acevedo, MD. Grupo de Hematología y Trasplante de Médula Ósea, Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia). Calle 119 N° 7-75. Teléfono: (+571) 603 0303 ext. 5227. Correo electrónico: andres.acevedo@fsfb.org.co

Fecha de recepción: 18 de marzo del 2012. Fecha de aprobación: 20 de mayo del 2012.

Declaración de conflictos de interés: ninguno.

Introducción

La trombosis venosa profunda (TVP), parte del espectro del tromboembolismo venoso (TEV), se define como la oclusión total o parcial del flujo sanguíneo en una vena profunda por la formación de un coágulo intraluminal¹. Tanto por su frecuencia como por sus consecuencias, la TVP es una condición médica relevante; de acuerdo con un estudio nacional en múltiples centros hospitalarios de los Estados Unidos entre el 2007 y 2009, por cuenta de esta condición se realizaron cerca de 350.000 hospitalizaciones cada año en la población adulta, determinando una tasa anual de 152 ingresos hospitalarios por cada 100.000 habitantes². Lo anterior se traduce en una incidencia anual de TVP entre 1.0 y 1.6 casos por cada 1.000 habitantes³. En general, la trombosis suele ocurrir con mayor frecuencia en las extremidades inferiores, aunque también se puede encontrar en los miembros superiores, en la circulación esplácnica y en la cerebral⁴. Según su localización, la oclusión del sistema venoso de las extremidades ocurre en el 80% de las TVP de los casos sintomáticos en las venas poplíteas y en aquellas más proximales⁵.

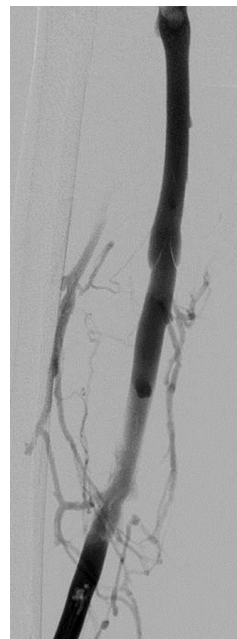
Fisiológicamente, la trombolisis endógena es un proceso secuencial. Una vez ocurrida la TVP y por medio de los activadores del plasminógeno, se enciende el sistema fibrinolítico, que permite una regresión eficiente del trombo alojado en la circulación proximal hacia la segunda semana después del evento. Progresivamente, hacia la semana 24 y 36 resta cerca de un cuarto de la carga trombótica inicial. Durante todo este tiempo, el sistema es regulado por los inhibidores de los activadores del plasminógeno. Una vez finalizado el proceso, estos se encargan de restaurar el balance hemostático inicial. A pesar de su eficiencia, cuando ocurre en la circulación venosa proximal de los miembros inferiores, la fibrinólisis endógena logra la resolución completa del trombo únicamente en cerca de la mitad de los pacientes, dejando una carga trombótica residual sobre las venas⁶.

Adicionalmente, las trombosis extensas que se alojan en el eje iliofemoropoplíteo se han ligado a una menor probabilidad de aclaramiento y recanalización del segmento afectado⁷, junto a una menor probabilidad de normalizar el retorno venoso y su función valvular, medidos por ecografía Doppler después de un año⁸. Varios estudios observacionales han identificado una

clara relación entre la carga trombótica residual luego de tratar el evento agudo y su correspondiente impacto a largo plazo, incluyendo la probabilidad de mantener la permeabilidad del vaso, la funcionalidad venosa (reflujo sanguíneo y obstrucción), la complejidad y la gravedad de la sintomatología, la incapacidad resultante (calidad de vida) y los costos asociados al tratamiento a largo plazo⁹⁻¹⁴.

Este espectro clínico y fisiopatológico fundamentado en la insuficiencia venosa crónica (IVC) se ha denominado como síndrome posttrombótico (SPT) y se caracteriza por un amplio conjunto de síntomas y signos manifestados por diversos grados de dolor, edema, pigmentación de la piel o, incluso, ulceración de la extremidad¹⁵. Hasta la mitad de los pacientes que han sufrido TVP pueden desarrollar este síndrome en algún punto de su evolución, implicando una importante repercusión clínica¹⁵. La fisiopatología del SPT está ligada a tres fenómenos concurrentes: la hipertensión venosa persistente, producto del reflujo sanguíneo; la insuficiencia de las válvulas venosas y la obstrucción persistente del lumen venoso por el trombo (figura 1)¹⁶.

La cronificación de estos fenómenos desencadena procesos inflamatorios que resultan en la remodelación estructural del vaso y en la modificación de diversas propiedades de sus paredes (la fibrosis, la pérdida de la capacitancia venosa y el flujo de salida), lo que finalmente repercute en la funcionalidad^{17,18}.



Se observa el sistema valvular sobre el segmento iliofemoral venoso permeable con circulación colateral en un paciente con trombosis venosa profunda y síndrome de May-Thurner. Todo el conjunto permite el paso exitoso del medio de contraste hacia la vena cava inferior. La enfermedad tromboembólica persistente afecta y remodela la estructura del vaso, generando la insuficiencia venosa crónica, que se manifiesta clínicamente como el síndrome posttrombótico.

Figura 1. Venografía del segmento iliofemoral izquierdo.

Más aún, el efecto crónico se presenta con mayor frecuencia y gravedad en quienes han tenido trombosis que comprometen las venas ilíacas o femorales¹⁹. A pesar de tratarse con anticoagulación plena, entre el 50% y 80% de los pacientes con TVP iliofemoral desarrollan algún grado de IVC^{20,21}, para lo cual el uso diario de medias de compresión graduada (MCG) logra reducir la incidencia de SPT en una cuarta parte de los sujetos²²⁻²⁴. Con una población afecta predominantemente productiva (media de edad de 56 años) o mayor, resulta indispensable la prevención de las secuelas del SPT a largo plazo²⁵.

El tratamiento de la TVP tiene en cuenta varios objetivos. A corto plazo, se requiere detener la extensión del trombo, prevenir que partes de este se desprendan y se embolicen a otros lechos vasculares, y, por lo tanto, prevenir las muertes asociadas al TEV. A largo plazo, es necesario reducir el riesgo de recurrencia de los TEV y de reestenosis, preservar la función valvular, repermeabilizar completamente la obstrucción cuando hay persistencia del trombo y prevenir el desarrollo de la IVC. Como consecuencia, la terapia estándar comprende la anticoagulación mediante la heparinización sistémica durante el episodio agudo, seguida de anticoagulación oral con warfarina²⁶. Además, está claramente justificado el uso concomitante de las MCG²⁶.

Desde hace casi 60 años, se propuso la eliminación temprana del agente vascular lesivo por diversos métodos para evitar la remodelación, el daño valvular y la obstrucción crónica, lo que se ha denominado como terapia trombolítica²⁷. El principal objetivo de esta consiste en remover la carga tromboembólica, acelerando su degradación, para restaurar la permeabilidad venosa²⁷. Más recientemente, los avances de la radiología intervencionista y en medicina vascular han permitido el desarrollo de estrategias mecánicas, farmacológicas o mixtas para cumplir dicho objetivo. Las primeras comprenden la extracción quirúrgica del coágulo (trombectomía), que, en una proporción importante, no logran retirar el trombo en su totalidad. Además, se relacionan con una alta incidencia de reestenosis y morbilidad secundaria²⁸. Sin embargo, la trombectomía aún resulta de utilidad como último recurso, cuando no es posible efectuar otras estrategias trombolíticas y la carga tromboembólica es relevante.

Por otro lado, en la actualidad se han desarrollado dispositivos endovasculares capaces de alcanzar el

trombo para removerlo físicamente del lumen de la vena. Cambiando de principio, las alternativas farmacológicas implican la infusión de agentes capaces de acelerar enzimáticamente el proceso de disolución del coágulo²⁷. Las diferentes modalidades de trombolisis farmacológica comprenden, según la distribución del agente, la infusión sistémica, regional o local del trombolítico; esta última, también denominada trombolisis dirigida por catéter (TDC), consiste en una intervención guiada por imágenes en la que un agente trombolítico es dispuesto directamente sobre el trombo a través de un catéter y/o un alambre colocado dentro de la vena ocluida, donde se concentra el agente sobre el coágulo²⁹. Propuestas recientes comprenden el uso concomitante de diversos mecanismos físicos y químicos aplicados en distintos momentos del procedimiento, buscando mejorar la eficacia de la trombolisis.

A continuación, se describe la experiencia obtenida tras la realización de TDC en cuatro pacientes con trombosis venosa profunda iliofemoral (TVPIF) extensa localizada en algún miembro inferior, en la Fundación Santa Fe de Bogotá (FSFB).

Materiales y métodos

Se diseñó un registro monográfico de seguimiento para incluir a todos los pacientes llevados a TDC por TVPIF en la FSFB, a partir de enero del 2008 hasta diciembre del 2011. La información se registró utilizando un formato único para tal fin, el cual incluyó una serie de variables consensuadas entre los departamentos de imágenes diagnósticas, hematología y cirugía vascular periférica. Dos de los investigadores (AA y HP) registraron y analizaron los datos empleando el paquete estadístico SPSS versión 18.0 (IBM® software, Chicago, IL, EE. UU.). Los resultados se caracterizaron mediante la determinación de frecuencias absolutas, relativas, medidas de tendencia central y de dispersión. Se consideraron diversas variables relacionadas con la clínica (edad, sexo, síntomas y signos de TVP, características ecográficas y extensión del trombo), los procedimientos técnicos asociados con la TDC (tiempo y dosis del trombolítico, terapias concomitantes), los resultados a corto plazo reportados en menos de 30 días (éxito trombolítico, complicaciones embólicas y hemorrágicas, mortalidad durante la TDC) y a largo plazo informados después de seis meses (recurrencias

trombóticas, reestenosis, permeabilidad venosa por ecografía Doppler y presencia o ausencia de SPT). Además, se identificaron los factores precipitantes o etiológicos de la TVPIF (condiciones médicas que generaban inmovilidad, síndromes de hipercoagulabilidad genéticos y adquiridos, y factores mecánicos locales).

Los procedimientos de TDC fueron realizados por miembros de la Sección de Radiología Intervencionista del Departamento de Imágenes Diagnósticas, en coordinación con el Servicio de Hematología y Cirugía Vasculat Periférica. Los agentes trombolíticos (activadores tisulares del plasminógeno recombinantes) usados fueron alteplase (Actilyse® - Boehringer Ingelheim) o tenecteplase (Metalyse® - Boehringer Ingelheim), según su disponibilidad. Tras el ingreso de los pacientes por urgencias, se llevó a cabo el diagnóstico de TVP por ultrasonografía o angiografía por tomografía axial computarizada (angio-TAC); posteriormente, siguiendo un curso estándar, se inició anticoagulación con heparina de bajo peso molecular (HBPM).

De forma multidisciplinaria, se puso en común la elegibilidad para la TDC específica para cada caso. En los individuos analizados, se administró HBPM hasta al menos ocho horas antes del momento programado para la TDC; paralelamente, se expuso el paciente a una infusión continua de heparina no fraccionada (HNF) y su dosificación se controló según el nomograma de Raschke³⁰. Después de confirmar la hora estimada del procedimiento, se suspendió la infusión de HNF por un intervalo mínimo de cuatro horas respecto a esta. La TDC se efectuó en una sala de hemodinamia y bajo sedación asistida por el Servicio de Anestesiología. En todos los casos, el abordaje se realizó por vía posterior en la extremidad comprometida. Luego, previa asepsia y antisepsia e infiltración con lidocaína, una guía ecográfica y un sistema de micropunción, se cateterizó la vena poplítea y se avanzó un introductor vascular 5Fr (Maxxim Medical, Inc. Texas, EE.UU.), haciendo un estudio venográfico distal que confirmó la localización y longitud del trombo.

A continuación, se introdujo un catéter angulado junto a una guía hidrófila para avanzar a través de la carga trombótica hacia el segmento venoso proximal, llegando hasta la vena cava inferior (VCI) (donde se valoró la extensión y presencia de trombos flotantes). Luego de retirar dicho catéter, se avanzó sobre la guía fija un dispositivo de infusión Fountain 4Fr (Merit

Medical Systems Inc, EE.UU.) o una guía de infusión de Katzen (Boston Scientific, EE. UU.) hasta alcanzar la región proximal del trombo (vena iliaca). Una vez posicionados el sistema de infusión y el introductor vascular, se inició la infusión del agente trombolítico mediante un bolo seguido de un flujo continuo, en conjunto con HNF entre 300-500 UI/hora.

Tras fijar en la posición deseada el catéter y el introductor con apósitos estériles, los pacientes fueron trasladados a la unidad de cuidado intensivo para monitoreo hemodinámico y observación del sitio de punción. Se efectuaron controles diarios del perfil de hemostasia, así como venográficos en la sala de hemodinamia (cada 12 y 24 horas). Según el grado estimado de trombosis en cada control, el catéter fue reposicionado para dirigir la infusión a determinada región en los casos en los que se obtuvo un resultado parcial. Entre cada control, se determinó continuar la dosificación trombolítica más la HNF, excepto cuando se evidenciaron los siguientes hallazgos: superar un tiempo de infusión mayor a 96 horas, lograr la lisis de más del 95% del coágulo o no detectar aumento del porcentaje de trombosis entre dos controles contiguos.

El diagnóstico de síndrome del May-Thurner (SMT) se hizo cuando se evidenció una lesión estenótica no trombótica en la venografía posttrombolisis en la vena iliaca común, en el sitio esperado del cruce de los vasos arteriales, asociada a colateralización y derivación del flujo sanguíneo mediante ramas accesorias a este nivel. En caso de detectar la estenosis persistente mayor al 50% no atribuible al coágulo, se realizó una nueva caracterización venográfica en cuya base se decidió practicar una angioplastia por balón más colocación de un implante endovascular autoexpandible Wallstent® (Boston Scientific, EE. UU.) por la misma vía ya establecida. Este procedimiento se efectuó inmediatamente después de darse por concluida la TDC, en ausencia de complicaciones que requirieran una intervención urgente. Finalmente, la hemostasia manual local se aplicó al retirar los catéteres sobre el sitio de inserción y se restableció la anticoagulación plena con HBPM cuatro horas después de dicho procedimiento. La warfarina sódica se inició sólo hasta documentar la ausencia de complicaciones hemorrágicas asociadas a la TDC.

El seguimiento a corto y a largo plazo se realizó durante la hospitalización antes de concluir el primer

mes, y se repitió en los siguientes seis meses tras la TDC en el ámbito ambulatorio. La valoración de los pacientes estuvo a cargo de especialistas en hematología y cirugía vascular periférica. Crónicamente, se estableció el uso de MCG y la terapia de anticoagulación con warfarina, controlando su dosificación según el cociente internacional normalizado (INR, por su sigla en inglés).

Resultados

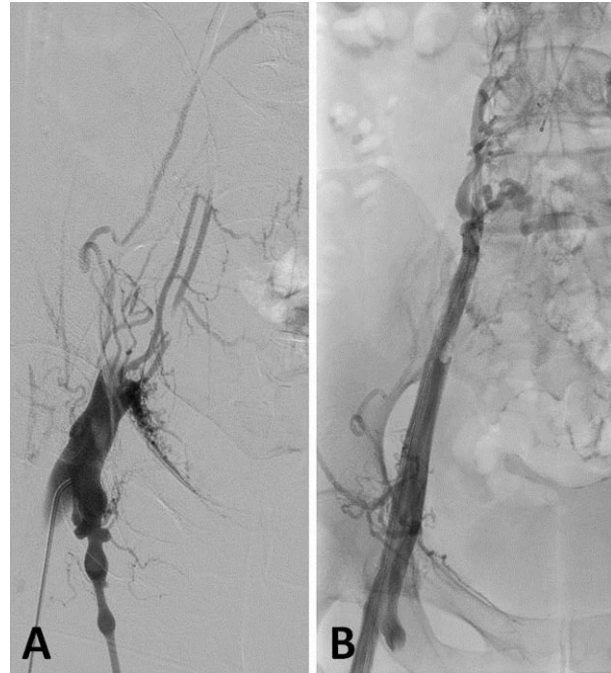
Características de los pacientes incluidos

El estudio incluyó cuatro pacientes con una mediana de edad de 58 años (rango 35-70) y dominancia del sexo femenino (75%). La mediana de duración de los síntomas fue 3.5 días (rango, 1-8) y la presentación clínica incluyó edema y dolor en todos los casos, mientras que cianosis y congestión venosa en menor proporción (75%). Solo una paciente experimentó dificultad para la marcha asociada a debilidad. Ninguno refirió antecedentes personales de enfermedad arteriosclerótica o tromboembólica, y solo una tenía un familiar de estas condiciones (en primer grado). El único sujeto que no tuvo el SMT asociado a la TVPIF tenía como factor de riesgo significativo la inmovilidad (distrofia muscular con predominio de afectación sobre los miembros inferiores).

Al examen ultrasonográfico, los cuatro pacientes presentaron una TVPIF con extenso compromiso en tres o más venas del miembro inferior. A pesar de los días referidos de la sintomatología, dos presentaron trombos de aspecto subagudo. Los restantes tuvieron trombos de aspecto agudo. El procedimiento venográfico previo a la TDC no mostró en ningún caso la extensión ni la presencia de trombos flotantes en la VCI.

Trombolisis dirigida por catéter y desenlaces a corto plazo

En ningún caso fue necesario colocar un filtro de VCI previo a la infusión. La mediana de duración del procedimiento fue 24.5 horas (rango, 20.5 a 28.5). En tres de los pacientes se utilizó tenecteplase, con una mediana de dosis infundida total mediana de 8.1 mg (rango, 7 a 12.5). Solo en un paciente se utilizó alteplase con una dosis total de 30.5 mg. El éxito de la lisis de la carga trombótica medido en el último control venográfico fue del 90% (rango, 80% al 99%) (figura 2). Al



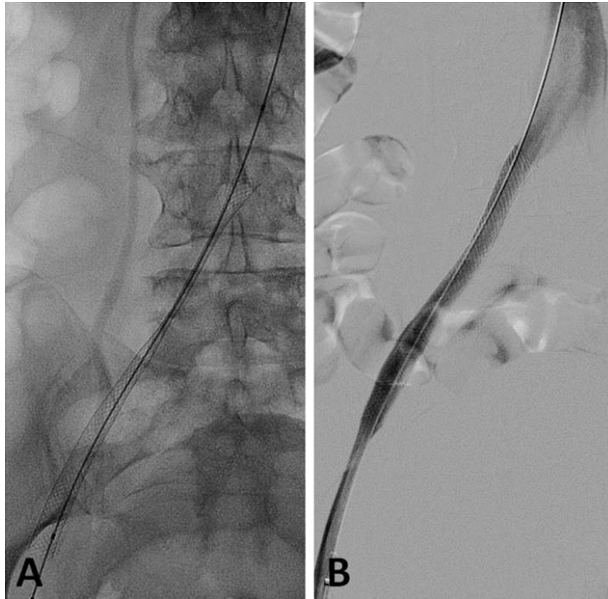
A. Se demuestra un defecto completo de llenamiento del medio de contraste a nivel de la vena iliaca común izquierda. Además, se observan proximalmente numerosas ramas colaterales. **B.** Posterior a la TDC, se observa la repermeabilización del segmento iliofemoral, con una mínima persistencia de la carga trombótica inicial; se registró un éxito trombolítico de más del 95%. Además, se observa la estenosis luminal mayor al 50% en las cercanías de la unión con la vena cava inferior, constituyendo el síndrome de May-Thurner.

Figura 2. Venografía del miembro inferior izquierdo de una de las pacientes incluidas en el estudio.

finalizar el tratamiento, se documentó una permeabilidad completa en dos sujetos, y parcial en el resto. En tres de los pacientes se presentaron algunos episodios hemorrágicos menores (no requirieron intervenciones hemostáticas) y gingivorragia. En la otra paciente se presentó una anemia aguda, que, aunque requirió transfusión de glóbulos rojos (sin identificarse en las imágenes hematomas de importancia), no tuvo repercusión adversa adicional. La mediana de días de hospitalización fue de 7 (rango, 4-9), siendo de mayor duración en los casos en los que hubo hemorragia. En ningún caso se presentó tromboembolismo pulmonar sintomático. A los tres casos diagnosticados como SMT (figura 3) se les practicó exitosamente la angioplastia y colocación de *stent*, logrando una permeabilidad final mayor al 80%.

Desenlaces a largo plazo

La mediana de seguimiento después de la TDC fue de ocho meses (rango, 6-11), sin encontrar ninguna sintomatología de los componentes del SPT en el puntaje de Villalta. El control de la permeabilidad



A. Se muestra el *stent* expandido automáticamente sobre el segmento venoso, exhibiendo una zona estenosada en más del 50% de la luz al nivel del sitio esperado del cruce de los vasos arteriales. **B.** Posterior a la expansión del *stent* mediante el balón, se observa la recuperación de la permeabilidad del segmento iliofemoral, con paso del medio de contraste hasta la vena cava inferior.

Figura 3. Angioplastia del segmento iliofemoral izquierdo con balón y colocación de un *stent* autoexpandible.

realizado por Doppler ultrasonográfico mostró la vigencia completa del sistema venoso iliofemoral en la extremidad comprometida en tres casos. En el cuarto paciente, se observó una recanalización parcial, sin que se hubiera perdido al menos la permeabilidad luminal del 80% inmediatamente obtenida tras la TDC. A la fecha de la última evaluación (junio del 2012), todos los pacientes se encontraban plenamente funcionales y acoplados a sus actividades diarias. Ninguno experimentó reestenosis del segmento venoso iliofemoral o recurrencia del TEV.

Discusión

Desde su descripción, las técnicas endovasculares diseñadas para el tratamiento de la TVPIF han experimentado notorios avances. El uso de catéteres para embolectomía por balón se constituyó como el primer intento terapéutico para manejar trombos de gran importancia clínica. Sin embargo, comprendía riesgos considerables, tales como la ruptura venosa, la denudación endotelial y la oclusión venosa temprana, debido a la hiperplasia de la íntima³¹. Por otra parte, en la década de 1960, se describieron varias experiencias y estudios clínicos europeos que propusieron la infusión sistémica

Tabla 1. Características de los pacientes trombolizados por TVP iliofemoral

Característica	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Demografía				
Edad al procedimiento (años)	36	61	70	55
Sexo	F	F	F	M
Factores precipitantes	SMT**+ACO**	SMT*	SMT*	Distrofia muscular
Duración de síntomas (días)	1	1	4	8
Lado comprometido	Izquierdo	Izquierdo	Izquierdo	Izquierdo
Extensión del trombo	Iliofero-rosafeno poplítea	Iliofero-rosafeno poplítea	Ilioferopoplíteo y tibial posterior	Ilioferopoplíteo y pantorrilla
Característica ecográfica del trombo	Subagudo	Agudo	Agudo	Subagudo
Agente trombolítico	Tenecteplase	Alteplase	Tenecteplase	Tenecteplase
Terapia adyuvante	Angioplastia + <i>stent</i>	Angioplastia con <i>stent</i>	Angioplastia con <i>stent</i>	No
Duración de la infusión (h)	28.5	20.5	25	24
Dosis total de trombolítico infundido (mg)	8.13	30.5	12.5	7
Desenlaces tempranos (menos de 1 mes)				
Tiempo de hospitalización posterior a la trombolisis (días)	7	8	9	4
Permeabilidad final (%)	85	99	95	80
Complicaciones				
Sangrado menor	Gingivorragia	Hematoma poplíteo	Hematomas y equimosis	No
Sangrado mayor	No	No	Anemización y requerimiento transfusional	No
Embolismos pulmonares sintomáticos	No	No	No	No
Desenlaces a largo plazo (más de 6 meses)				
Tiempo al último control (meses)	6	10	11	6
Conclusión ecografía Doppler	Normal	Normal	Normal	Recanalización parcial sobre la vena iliaca externa. Sin reflujo.
Eventos tromboembólicos recurrentes o reestenosis	No	No	No	No
Síndrome posttrombótico	No	No	No	No

* Síndrome de May-Thurner

** Anticonceptivos orales

de agentes trombolíticos (principalmente estreptoquinasa) para diluir el coágulo y obviar la intervención quirúrgica del sistema venoso^{15,32}.

Un metaanálisis de estos estudios determinó la eficacia comprobada de la estrategia al obtener con mayor frecuencia la lisis completa del coágulo y el mejoramiento de la permeabilidad venosa tanto a corto como a largo plazo. De igual forma, la incidencia de SPT a largo plazo se redujo a la mitad de los casos (RR 0.66, IC95% 0.47-0.94). No obstante, estos beneficios se vieron

limitados como consecuencia de una tasa significativa de complicaciones hemorrágicas (RR 1.73, IC95% 1.04-2.88), incluyendo la más temida, la intracraneana¹⁵. La conclusión específica de dicho estudio integrativo fue un avance en la optimización de la terapia trombolítica; a medida que se caracterizaron los riesgos asociados y se afinaron los criterios de selección de los pacientes candidatos, se obtuvo una menor incidencia de complicaciones y mortalidad¹⁵. Es por esto por lo que los criterios actuales para la terapia trombolítica se rigen sobre el riesgo de sangrado asociado a la intervención y se encuentran listados en la tabla 2.

No fue sino hasta 1994 cuando Semba y colaboradores publicaron el primer registro de una serie de pacientes tratados con TDC para TVPIF, justificando la concentración local del trombolítico mediante un catéter en homologación a los resultados observados en la lisis de coágulos arteriales³³. Desde esa fecha, se han publicado numerosos reportes preliminares y conclusivos de casos y series, incluyendo al menos cinco estudios observacionales prospectivos^{10,11,33-35} y tres experimentos clínicos controlados con asignación aleatoria (ECA)³⁶⁻³⁸. El análisis estratificado de uno de los ECA³⁶ realizado por Watson y colaboradores¹⁵ concluyó que el uso de estreptoquinasa para la TDC resultó en una mayor probabilidad de lisis temprana del coágulo, sin diferencias en la tasa de presentación de fenómenos embólicos pulmonares. Cabe resaltar que, durante todo el seguimiento hasta los seis meses del estudio, no se

registraron casos de hemorragia intracraneana o muerte en ninguno de los dos brazos.

A largo plazo, el uso de la TDC resultó en una mayor probabilidad de control de la obstrucción, así como de recuperación de la funcionalidad venosa¹⁵. No obstante, este metaanálisis deberá actualizarse en un futuro cercano, como consecuencia de la publicación reciente de los resultados del resto de los ECA. El estudio Cavent, llevado a cabo en Noruega (NCT00251771), aleatorizó 209 pacientes con un primer episodio TVPIF a recibir el tratamiento estándar o este más la TDC utilizando alteplase en infusión continua. A 24 meses de seguimiento, se observó una reducción absoluta del riesgo de SPT en casi el 15% (IC95% 0.2-27.9), registrando una frecuencia del 41% en el grupo de TDC³⁷. La permeabilidad iliofemoral también se recuperó significativamente en el grupo de TDC, en el que se registraron 3 y 5 complicaciones hemorrágicas mayores y clínicamente significativas, respectivamente.

Ningún paciente murió o tuvo embolismos durante la realización de la TDC y la incidencia de fenómenos TEV recurrentes en ambos grupos no resultó diferencialmente positiva. Tales resultados han sido controvertidos debido a una diferencia en la frecuencia de uso de MCG y por el tiempo bajo anticoagulación en INR terapéutico entre ambos grupos³⁹. Por su parte, el estudio Attract (NCT00790335), que involucra una estrategia trombolítica farmacomecánica, aún se encuentra en curso³⁸. En el presente reporte, a pesar del limitado número de pacientes, pudimos observar características clínicas y demográficas similares con aquellas reportadas en estos trabajos. Así mismo, los resultados medidos a corto y a largo plazo fueron similares, logrando y manteniendo la permeabilidad venosa.

En el año 2003, las sociedades norteamericanas y europeas de radiología intervencionista convinieron mediante un consenso que el objetivo principal de la terapia trombolítica debería ser la obtención de desenlaces clínicos, los cuales prevalecerían sobre los físicos o fisiológicos²⁷. Por tal motivo, resulta coherente hacer énfasis en la detección del impacto de la TDC sobre la génesis del SPT como desenlace principal a largo plazo. Pese a esto, los ECA han obtenido magnitudes heterogéneas de la reducción del riesgo de SPT. A manera de ejemplo, para la determinación del impacto sobre el SPT, Elsharawy y colaboradores detectaron un beneficio cuantificado como función venosa normal con un

Tabla 2. Contraindicaciones absolutas y relativas para la TDC en TVPIF

Contraindicaciones absolutas	Contraindicaciones relativas
Enfermedad intracraneana estructural/anatómica	Hipertensión arterial no controlada (presión sistólica > 180 mm Hg y/o presión diastólica > 110 mm Hg)
Historial de hemorragia intracraneana	Sangrado reciente, no intracraneano
Accidente cerebro-vascular de tipo isquémico en los últimos tres meses	Cirugía reciente
Sangrado activo	Procedimientos invasivos recientes
Neurocirugía (cerebral o espinal) reciente	Accidente cerebro-vascular de tipo isquémico hace más de tres meses
Diátesis hemorrágica	Anticoagulación activa (p. ej. con warfarina)
	Resucitación cardiopulmonar traumática
	Pericarditis o derrame pericárdico
	Retinopatía diabética
	Embarazo
	Edad > 75 años
	Bajo peso corporal (< 60 kg)
Sexo femenino	
Raza negra	

Fuente: tomado de Keaton C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):e419S-94S.

RR 0.16 (IC95% 0.04-0.62) para los pacientes tratados con TDC sobre los que fueron tratados convencionalmente a los seis meses de seguimiento^{15,36}.

Por otro lado, el estudio Cavent determinó el impacto de la TDC utilizando una escala específica para SPT, basada en síntomas y signos, tras dos años de seguimiento; sin embargo, este mismo desenlace no fue diferente para ambos grupos cuando fue medido a los seis meses después de la TDC. Lo anterior demuestra la variabilidad existente en la evidencia para la estimación de la eficacia de la TDC a largo plazo. Una posible explicación para este hecho radica en el uso de diversas escalas para establecer el diagnóstico de SPT, las cuales se han implementado según la experiencia y conveniencia de cada grupo. En la literatura sobre SPT, se han empleado al menos seis escalas, de las que tres se desarrollaron específicamente para su diagnóstico (Brandjes, Ginsberg y Villalta)^{40,41}.

Estas escalas se diferencian fundamentalmente en el espectro clínico que consideran, así como en los rangos temporales para la evaluación de signos y síntomas. Ante este panorama, en el 2009, la International Society on Thrombosis and Haemostasis⁴² recomendó la estandarización del puntaje de Villalta para los estudios clínicos cuyo objetivo sea establecer el diagnóstico, determinar la severidad y valorar la evolución de dicha patología. Los componentes que considera ese puntaje se resumen en la tabla 3^{37,43} (ver guía visual disponible en línea como anexo electrónico). La estandarización de estos esfuerzos ayudará a consolidar el impacto de la TDC sobre la génesis del SPT a largo plazo.

Adicional a los problemas que surgen al determinar los desenlaces asociados a la TDC, tampoco existe un estándar procedimental universalmente aceptado. Como consecuencia de la definición técnica de cada

Tabla 3. Signos y síntomas que componen el puntaje de Villalta para el diagnóstico y seguimiento del SPT

Síntomas*	Signos clínicos*
Dolor	Edema pretibial
Calambres	Induración de la piel
Pesadez de la extremidad	Hiperpigmentación
Parestesias	Eritema
Prurito	Ectasia venosa
Ulceración**	Dolor a la compresión del tobillo

* Cada síntoma o signo se gradúa de la siguiente forma: ausente 0 puntos; leve 1 punto; moderado 2 puntos; severo 3 puntos.
 ** Se gradúa únicamente como presente o ausente.
 La escala va de 0 a 33 puntos totales. La sumatoria de los puntos define:
 Diagnóstico de PTS: \geq 5 puntos o presencia de al menos una úlcera venosa
 Severidad del PTS: leve 5-9 puntos, moderado 10-14 puntos, severo \geq 15 puntos o presencia de al menos una úlcera venosa

grupo de manera local, se ha limitado la posibilidad de realizar contrastes directos. El único esfuerzo de estandarización de la TDC se llevó a cabo en el 2003 por un consenso multidisciplinario entre especialistas de Europa y Norteamérica²⁷. Siguiendo este patrón, en nuestro centro, se ha intentado efectuar homogéneamente el procedimiento para todos los casos.

Cabe resaltar como limitante la disponibilidad de los trombolíticos, lo que obligó al uso del tenecteplase en la mayoría de nuestros casos. Si bien gran parte de los estudios han utilizado alteplase, hasta la fecha no existe ningún ECA que haya comparado directamente la eficacia de los diversos agentes trombolíticos para esta indicación. A pesar de ello, algunas series retrospectivas han resaltado que los tiempos de infusión, las tasas del éxito trombolítico y las complicaciones son equiparables para la uroquinasa, el alteplase y el reteplase^{44,45}. El Consenso Colombiano de Trombolisis ofrece detalles específicos de la farmacocinética y eficacia de cada agente trombolítico disponible en el país⁴⁶.

Nuestra experiencia en TDC con tenecteplase para TVPIF, si bien parece incipiente, ha resultado en un beneficio clínico considerable y congruente con lo reportado en la literatura hasta la fecha. No obstante, pocos grupos colombianos han reportado su experiencia con TDC en el manejo de la TVPIF^{47,48}. Patiño y colaboradores describieron el uso de TDC con estreptoquinasa (principalmente) y uroquinasa para pacientes con trombosis venosa y arterial en el Hospital San Vicente de Paúl por más de tres años. Para los casos de TVP, concluyeron una tasa de éxito trombolítico del 57%⁴⁸. Sin embargo, fue evidente una gran heterogeneidad clínica entre los pacientes de este reporte (por su localización, tiempo de evolución –que incluso varió entre 1 y 540 días de síntomas–, terapias concomitantes y factores de riesgo), lo que dificultó la proposición para determinantes para el éxito trombolítico. Es importante anotar que la frecuencia global de complicaciones asociadas a la TDC fue del 40%, siendo las más frecuentes las complicaciones hemorrágicas (menores en un 33% y mayores en el 13%)⁴⁸.

Directamente asociadas a la TDC, en otros estudios, la tasa de complicaciones hemorrágicas mayores se ha reportado entre el 5% y 11%¹³, incluyendo la hemorragia intracraneana (< 1%), el hematoma retroperitoneal (1%) y los sangrados músculo-esqueléticos,

genitourinarios y gastrointestinales (3%)¹⁰. Por otro lado, las complicaciones hemorrágicas menores han sido las más frecuentes (16%), ocurriendo la mitad en el sitio de punción, por lo que la guía ecográfica durante la colocación del catéter resulta fundamental¹⁰. Concordante con esta información, las frecuencias y tipo de estos desenlaces en nuestro reporte fueron similares.

La ventana de tiempo desde la presentación de la sintomatología que se considera válida para la realización de la TDC ha sido ampliamente discutida, variando desde los 10 hasta los 21 días²⁶. En varios estudios, se determinó que la cronicidad del coágulo determina la probabilidad del éxito trombolítico, como consecuencia de su remodelación^{10,33}. El reciente Consenso del American College of Chest Physicians ha definido como criterio para la realización de la TDC la presentación de TVPIF, con una sintomatología inferior a los 14 días, en pacientes que tengan una expectativa de vida mayor o igual a un año, y con un bajo riesgo de sangrado²⁶.

Estos criterios están en acuerdo con los establecidos por el Consenso Colombiano de Trombolisis, considerando además como necesaria la individualización de cada caso⁴⁶. En la serie de la Fundación Santa Fe de Bogotá, todos los pacientes estaban previamente asintomáticos y la mediana de establecimiento del cuadro vascular fue inferior a dos semanas. Adicionalmente, quienes tuvieron un trombo de características subagudas fueron los mismos que lograron una permeabilidad parcial después de la trombolisis. Este hallazgo permite plantear una hipótesis a favor de la posibilidad de utilizar la trombolisis en sujetos con obstrucciones subagudas.

La necesidad de implantar filtros de vena cava superior (FVCS) como paso previo a la realización de la TDC ha sido una práctica debatida, a excepción de la prevención de eventos embólicos en pacientes con trombosis y contraindicaciones para la anticoagulación²⁶. Las series de casos de pacientes llevados a TDC han exhibido seguimientos libres de eventos embólicos pulmonares hasta por tres años, incluso sin haber requerido la colocación de FVCS⁴⁹. Debido a su baja ocurrencia, la diferenciación definitiva entre los eventos tromboembólicos pulmonares originados durante la TDC o por desprendimiento de los trombos en proceso de recanalización no ha sido factible. Por el momento, resulta necesario considerar el riesgo embólico específico asociado al procedimiento en cada caso

particular¹⁶. En nuestro estudio, esta consideración no fue necesaria para ningún paciente, y fue constatado, pues no se evidenció ningún evento embólico pulmonar tras la TDC³⁸.

Se han descrito varios factores de riesgo de tipo mecánico que promueven la génesis de trombos sobre el eje iliofemoral. Estos comprenden los tumores pélvicos, los osteofitos, la retención urinaria crónica, los aneurismas arteriales iliacos, la endometriosis, el embarazo y las masas uterinas. No obstante, es la compresión extrínseca de la vena iliaca común izquierda por la respectiva arteria iliaca común la causa mecánica más frecuente⁵⁰. Este síndrome fue descrito por May y Turner (SMT), en 1956, como el hallazgo de tres variedades de crecimientos o espolones intraluminales localizados dentro de la vena iliaca común izquierda en el 22% de 430 estudios anatómicos cadavéricos⁵¹.

Se postuló que este fenómeno era causado por un proceso fisiopatológico pulsátil de frotamiento crónico de la vena por parte de la arteria contra el cuerpo vertebral lumbar. Crónicamente, esto resultaba en una proliferación local de la íntima, que, sumada a un limitado retorno venoso, promovía la estasis sanguínea y, en últimas, la trombosis^{52,53}. Como consecuencia y evidencia de la obstrucción al flujo fisiológico, Cockett además caracterizó la formación de ramas venosas colaterales que permiten su derivación y adaptación para restaurar el retorno venoso a la vena cava⁵³.

En el 2000, Baron y colaboradores describieron el uso de la angioplastia por balón más la colocación de un *stent* como una opción factible para recuperar y mantener la permeabilidad venosa en los pacientes con SMT⁵⁴. De forma similar, en nuestro país, García y colaboradores difundieron su experiencia con la terapia endovascular y anticoagulación para el manejo de 17 pacientes con SMT, con o sin trombosis asociada⁵⁵. La permeabilidad de los *stents* en diversos puntos temporales a largo plazo fue reportada en el 94.1% de los casos, justificando el papel fundamental del *stent* en la prevención de la reestenosis. Aun así, este reporte careció de información de seguridad asociada al dispositivo.

En contraste, algunos estudios sugirieron que la estrategia estándar de manejo con TDC sin la colocación del *stent* para tratar los casos de SMT y TVPIF resultó en una frecuencia de recurrencia trombótica en más del 70% de los casos^{52,56}. Más aún, se ha definido que la probabilidad de lograr la recanalización

de un evento trombótico en el segmento iliofemoral sujeto a dicho síndrome compresivo a largo plazo es menor a comparación de los casos no afectados por la compresión⁵⁷. Por lo tanto, las consecuencias del SMT implican pacientes con fenómenos trombóticos recurrentes y/o reestenosis que experimentan una importante morbilidad venosa crónica. La evidencia anterior justificó el uso de una terapia trombolítica y mecánica conjunta.

A la fecha, varias series de casos con al menos cinco pacientes sometidos a dicha estrategia^{52,56,58-61} reportaron entre el 87% y 100% de éxito trombolítico inmediato; algunos han demostrado la conservación de la permeabilidad de la región iliofemoral sostenida incluso hasta un año después de las TDC en más del 80%^{52,58-61}. La información a tiempos de seguimientos más largos es limitada, pero fue preliminarmente reportada como el mantenimiento de la permeabilidad venosa en más del 95% de los casos a dos años tras la TDC⁶¹. Como soporte adicional, pareciera no mantenerse la permeabilidad cuando no se coloca un *stent* tras la angioplastia⁵². No obstante, se ha sugerido que los *stents* venosos podrían inducir recurrencias de TVPIF a largo plazo como consecuencia de la presentación de un bajo flujo luminal⁶²; se requerirán estudios con mayor tiempo de seguimiento que puedan refutar el aparente beneficio clínico que estos representan en la actualidad.

A pesar del limitado nivel de evidencia que definen de esta estrategia, se trata de la práctica clínica con mayor justificación. En nuestro medio, ha sido relativamente conocido el uso conjunto de las estrategias farmacomecánicas para el tratamiento de la TVPIF⁴⁷, logrando importantes tasas de mantenimiento de la permeabilidad hasta por dos años de seguimiento, a expensas de complicaciones hemorrágicas menores en el sitio de punción. En este reporte, una proporción de pacientes tuvo SMT y fue sometida a la estrategia conjunta, obteniendo como resultado la permeabilidad sostenida a seis meses y la ausencia de síntomas del SPT. En ningún caso, hubo reestenosis del *stent* o recurrencia de la trombosis. Lo anterior resultó consistente con la experiencia reportada en la literatura.

En la actualidad en nuestro medio, el uso de la TDC no ha podido extenderse sistemáticamente. Diversos factores, tales como la necesidad de un equipo especializado en radiología intervencionista, una unidad de

cuidados intensivos, los costos y los equipos que implica el entrenamiento y el procedimiento, han estado en contra del ofrecimiento de esta alternativa a los pacientes que más se podrían beneficiar de ella. Además, debido a que en su gran mayoría estos pacientes son atendidos de manera inicial por los servicios de urgencias, quienes no atenderán las consecuencias crónicas producto de la IVC, existe un desconocimiento general del impacto de la TDC³⁸.

En el desarrollo tecnológico del campo, la TDC ha dado paso al diseño de sistemas de trombolisis farmacomecánica simultánea. Su fundamento radica en el asilamiento del trombo entre los segmentos proximal y distal, permitiendo suministrar y concentrar el trombolítico en el sitio que requiere su acción, y, al mismo tiempo, combinando los métodos físicos y químicos para lograr una trombolisis con mayor eficacia. Estos métodos incluyen el uso de catéteres con alambres de dispersión de rotación sinusoidal, denominado Trellis-8 (Bacchus Vascular Inc, California, EE. UU.)⁶³; un sistema de propulsión e inducción de flujos negativos de solución salina, denominado Angiojet (Possis Medical Inc, Minnesota, EE. UU.)⁶⁴; o un sistema combinado de ultrasonido de alta frecuencia y baja energía para promover la lisis mecánica, denominado catéter Lysus (Ekos, Washington, EE. UU.)⁶⁵.

Todos estos nuevos sistemas han ofrecido menores tiempos y dosis durante el procedimiento trombolítico, la optimización de la lisis, incluso para los coágulos más crónicos, y menores costos derivados del seguimiento y la atención de complicaciones embólicas y hemorrágicas con la técnica estándar. Nuevos agentes trombolíticos también se encuentran en desarrollo, tales como el alfineprase (Nuvelo, California, EE. UU.) y la plasmina humana purificada, que ofrecen una acción trombolítica más controlada a nivel local⁶⁶. Hasta el momento, estas estrategias no se han evaluado en ECA y su efectividad clínica frente a la estrategia estándar para la TDC a largo plazo debe ser establecida¹⁶. Los resultados del estudio Attract darán nuevas luces en este aspecto.

Conclusiones

La experiencia inicial de TDC para pacientes con TVPIF aguda en la FSFB, siguiendo un modelo de grupo multidisciplinario que incluye hematología, radiología intervencionista y cirugía vascular periférica, demostró

que el procedimiento es factible de realizar. A corto y largo plazo, este procedimiento ofreció resultados similares a los reportados en la literatura. Es fundamental reconocer que la seguridad de la TDC reposa sobre una adecuada selección individual de los pacientes candidatos. Adicionalmente, el SMT asociado a TVPIF es factible de ser manejado mediante una estrategia endovascular y farmacológica conjunta (TDC más angioplastia y colocación de *stent*), manteniendo la permeabilidad venosa y previniendo la insuficiencia crónica, característica de la historia natural de esta condición.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a Jenny Machetá, referencista de la Biblioteca de Medicina de la Universidad de los Andes, por su asistencia en la obtención de los textos completos utilizados en la discusión de este artículo. También agradecen a Angélica González Rodríguez, del Comité Editorial de la Revista Colombiana de Radiología, por su asistencia en la obtención de los reportes de experiencias locales en TDC.

Referencias

1. MeSH Database. Venous thrombosis. Bethesda, MD, EE. UU.: National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine 1999 [consultado el 05/jul/2012]. Disponible en: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68020246>>.
2. Center for Disease Control and Prevention. Venous thromboembolism in adult hospitalizations - United States, 2007-2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2012;61:401-4.
3. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. Circulation. 2003;107(23 Suppl 1):I4-8.
4. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. Lancet. 2012;379(9828):1835-46.
5. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. Circulation. 2003;107(23 Suppl 1):I22-30.
6. Killewich LA, Macko RF, Cox K, Franklin DR, Benjamin ME, Lilly MP, et al. Regression of proximal deep venous thrombosis is associated with fibrinolytic enhancement. J Vasc Surg. 1997;26(5):861-8.
7. van Ramshorst B, van Bemmelen PS, Hoeneveld H, Faber JA, Eikelboom BC. Thrombus regression in deep venous thrombosis. Quantification of spontaneous thrombolysis with duplex scanning. Circulation. 1992;86(2):414-9.
8. Piovella F, Crippa L, Barone M, Vigano D'Angelo S, Serafini S, Galli L, et al. Normalization rates of compression ultrasonography in patients with a first episode of deep vein thrombosis of the lower limbs: association with recurrence and new thrombosis. Haematologica. 2002;87(5):515-22.
9. Delis KT, Bountouroglou D, Mansfield AO. Venous claudication in iliofemoral thrombosis: long-term effects on venous hemodynamics, clinical status, and quality of life. Ann Surg. 2004;239(1):118-26.
10. Mewissen MW, Seabrook GR, Meissner MH, Cynamon J, Labropoulos N, Houghton SH. Catheter-directed thrombolysis for lower extremity deep venous thrombosis: report of a national multicenter registry. Radiology. 1999;211(1):39-49.
11. AbuRahma AF, Perkins SE, Wulu JT, Ng HK. Iliofemoral deep vein thrombosis: conventional therapy versus lysis and percutaneous transluminal angioplasty and stenting. Ann Surg. 2001;233(6):752-60.
12. Kahn SR. The post-thrombotic syndrome. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2010;2010:216-20.
13. Bergqvist D, Jendteg S, Johansen L, Persson U, Odegaard K. Cost of long-term complications of deep venous thrombosis of the lower extremities: an analysis of a defined patient population in Sweden. Ann Intern Med. 1997;126(6):454-7.
14. Akesson H, Brudin L, Dahlström JA, Eklöf B, Ohlin P, Plate G. Venous function assessed during a 5 year period after acute iliofemoral venous thrombosis treated with anticoagulation. Eur J Vasc Surg. 1990;4(1):43-8.
15. Watson LI, Armon MP. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(4):CD002783.
16. Gogalniceanu P, Johnston CJ, Khalid U, Holt PJ, Hincliffe R, Loftus IM, et al. Indications for thrombolysis in deep venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;38(2):192-8.
17. Saharay M, Shields DA, Porter JB, Scurr JH, Coleridge Smith PD. Leukocyte activity in the microcirculation of the leg in patients with chronic venous disease. J Vasc Surg. 1997;26(2):265-73.
18. Schmid-Schonbein G. Molecular basis of venous insufficiency. En: Bergan JJ, editor. The vein book. Burlington, MA, EE. UU.: Elsevier; 2007. p. 67-79.
19. Kahn SR, Shrier I, Julian JA, Ducruet T, Arsenault L, Miron MJ, et al. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. Ann Intern Med. 2008;149(10):698-707.
20. Ziegler S, Schillinger M, Maca TH, Minar E. Post-thrombotic syndrome after primary event of deep venous thrombosis 10 to 20 years ago. Thromb Res. 2001;101(2):23-33.
21. Saarinen J, Kallio T, Lehto M, Hiltunen S, Sisto T. The occurrence of the post-thrombotic changes after an acute deep venous thrombosis. A prospective two-year follow-up study. J Cardiovasc Surg (Torino). 2000;41(3):441-6.
22. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Frulla M, Marchiori A, Bernardi E, et al. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 2004;141(4):249-56.
23. Brandjes DP, Büller HR, Heijboer H, Huisman MV, de Rijk M, Jagt H, et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. Lancet. 1997;349(9054):759-62.
24. Kahn SR, Azoulay L, Hirsch A, Haber M, Strulovitch C, Shrier I. Effect of graduated elastic compression stockings on leg

- symptoms and signs during exercise in patients with deep venous thrombosis: a randomized cross-over trial. *J Thromb Haemost.* 2003;1(3):494-9.
25. Kahn SR, Shbaklo H, Lamping DL, Holcroft CA, Shrier I, Miron MJ, et al. Determinants of health-related quality of life during the 2 years following deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2008;6(7):1105-12.
 26. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e419S-94S.
 27. Working Party on Thrombolysis in the Management of Limb Ischemia. Thrombolysis in the management of lower limb peripheral arterial occlusion--a consensus document. *J Vasc Interv Radiol.* 2003;14(9 Pt 2):S337-49.
 28. Lansing AM, Davis WM. Five-year follow-up study of iliofemoral venous thrombectomy. *Ann Surg.* 1968;168(4):620-8.
 29. Vedantham S, Millward SF, Cardella JF, Hofmann LV, Razavi MK, Grassi CJ, et al. Society of Interventional Radiology position statement: treatment of acute iliofemoral deep vein thrombosis with use of adjunctive catheter-directed intrathrombus thrombolysis. *J Vasc Interv Radiol.* 2006;17(4):613-6.
 30. Raschke RA, Gollihare B, Peirce JC. The effectiveness of implementing the weight-based heparin nomogram as a practice guideline. *Arch Intern Med.* 1996;156(15):1645-9.
 31. Lin PH, Zhou W, Dardik A, Mussa F, Kougiyas P, Hedayati N, et al. Catheter-direct thrombolysis versus pharmacomechanical thrombectomy for treatment of symptomatic lower extremity deep venous thrombosis. *Am J Surg.* 2006;192(6):782-8.
 32. Robertson BR, Nilsson IM, Nylander G. Value of streptokinase and heparin in treatment of acute deep venous thrombosis. A coded investigation. *Acta Chir Scand.* 1968;134(3):203-8.
 33. Semba CP, Dake MD. Iliofemoral deep venous thrombosis: aggressive therapy with catheter-directed thrombolysis. *Radiology.* 1994;191(2):487-94.
 34. Verhaeghe R, Stockx L, Lacroix H, Vermeylen J, Baert AL. Catheter-directed lysis of iliofemoral vein thrombosis with use of rt-PA. *Eur Radiol.* 1997;7(7):996-1001.
 35. Bjarnason H, Kruse JR, Asinger DA, Nazarian GK, Dietz CA Jr, Caldwell MD, et al. Iliofemoral deep venous thrombosis: safety and efficacy outcome during 5 years of catheter-directed thrombolytic therapy. *J Vasc Interv Radiol.* 1997;8(3):405-18.
 36. Elsharawy M, Elzayat E. Early results of thrombolysis vs anticoagulation in iliofemoral venous thrombosis. A randomised clinical trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2002;24(3):209-14.
 37. Enden T, Haig Y, Klow NE, Slagsvold CE, Sandvik L, Ghanima W, et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;379(9810):31-8.
 38. Comerota AJ. The ATTRACT trial: rationale for early intervention for iliofemoral DVT. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther.* 2009;21(4):221-4.
 39. Enden T, Kløw NE, Sandset PM. Catheter-directed thrombolysis for acute deep vein thrombosis--Authors' reply. *The Lancet.* 2012;379(9828):1786-7.
 40. Kahn SR. The post-thrombotic syndrome: progress and pitfalls. *Br J Haematol.* 2006;134(4):357-65.
 41. Vedantham S, Grassi CJ, Ferral H, Patel NH, Thorpe PE, Antonacci VP, et al. Reporting standards for endovascular treatment of lower extremity deep vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol.* 2006;17(3):417-34.
 42. Kahn SR, Partsch H, Vedantham S, Prandoni P, Kearon C. Definition of post-thrombotic syndrome of the leg for use in clinical investigations: a recommendation for standardization. *J Thromb Haemost.* 2009;7(5):879-83.
 43. Villalta S, Bagatella P, Piccioli A, Lensing AW, Prins MH, Prandoni P. Assessment of validity and reproducibility of a clinical scale for the postthrombotic syndrome. *Haemostasis.* 1994;24(suppl 1):157.
 44. Sugimoto K, Hofmann LV, Razavi MK, Kee ST, Sze DY, Dake MD, et al. The safety, efficacy, and pharmacoeconomics of low-dose alteplase compared with urokinase for catheter-directed thrombolysis of arterial and venous occlusions. *J Vasc Surg.* 2003;37(3):512-7.
 45. Grunwald MR, Hofmann LV. Comparison of urokinase, alteplase, and reteplase for catheter-directed thrombolysis of deep venous thrombosis. *J Vasc Interv Radiol.* 2004;15(4):347-52.
 46. Red Nacional de Trombolisis. Otras indicaciones de tratamiento trombolítico. En: Castillo-Barrios GA, editor. *Consenso Colombiano de Trombólisis y Terapias de Reperusión.* Bogotá: Ministerio de la Protección Social; 2008.
 47. Hernández C, Gómez F, Mármol A, Escobar A, Duque J, Jiménez A, et al. Trombolisis selectiva y angioplastia con *stent* para el manejo de la trombolisis venosa profunda iliofemoral. *Rev Colomb Cardiol.* 2003;10(9):519.
 48. Patiño JH, Cruz LA, León ME, Urbina CA, Cárdenas RA. Terapia fibrinolítica. *Rev Colomb Radiol.* 2003;14(4):1452-63.
 49. Protack CD, Bakken AM, Patel N, Saad WE, Waldman DL, Davies MG. Long-term outcomes of catheter directed thrombolysis for lower extremity deep venous thrombosis without prophylactic inferior vena cava filter placement. *J Vasc Surg.* 2007;45(5):992-7.
 50. Kibbe MR, Ujiki M, Goodwin AL, Eskandari M, Yao J, Matsumura J. Iliac vein compression in an asymptomatic patient population. *J Vasc Surg.* 2004;39(5):937-43.
 51. May R, Thurner J. [A vascular spur in the vena iliaca communis sinistra as a cause of predominantly left-sided thrombosis of the pelvic veins]. *Z Kreislaufforsch.* 1956;45(23-24):912-22.
 52. Kim JY, Choi D, Guk Ko Y, Park S, Jang Y, Lee do Y. Percutaneous treatment of deep vein thrombosis in May-Thurner syndrome. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2006;29(4):571-5.
 53. Cockett FB, Thomas ML, Negus D. Iliac vein compression.--Its relation to iliofemoral thrombosis and the post-thrombotic syndrome. *BMJ.* 1967;2(5543):14-9.
 54. Baron HC, Shams J, Wayne M. Iliac vein compression syndrome: a new method of treatment. *Am Surg.* 2000;66(7):653-5.
 55. García LF, Francisco A, Franco CA, Lechter A. Manejo endovascular en pacientes con síndrome de compresión ilioacava: experiencia en 17 casos. *Rev Colomb Cardiol.* 2006;13:23-30.
 56. Husmann MJ, Heller G, Kalka C, Savolainen H, Do DD, Schmidli J, et al. Stenting of common iliac vein obstructions combined with regional thrombolysis and thrombectomy in acute deep vein thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;34(1):87-91.

57. Fraser DG, Moody AR, Morgan PS, Martel A. Iliac compression syndrome and recanalization of femoropopliteal and iliac venous thrombosis: a prospective study with magnetic resonance venography. *J Vasc Surg.* 2004;40(4):612-9.
58. O'Sullivan GJ, Semba CP, Bittner CA, Kee ST, Razavi MK, Sze DY, et al. Endovascular management of iliac vein compression (May-Thurner) syndrome. *J Vasc Interv Radiol.* 2000;11(7):823-36.
59. Patel NH, Stookey KR, Ketcham DB, Cragg AH. Endovascular management of acute extensive iliofemoral deep venous thrombosis caused by May-Thurner syndrome. *J Vasc Interv Radiol.* 2000;11(10):1297-302.
60. Heijmen RH, Bollen TL, Duyndam DA, Overtoom TT, Van Den Berg JC, Moll FL. Endovascular venous stenting in May-Thurner syndrome. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2001;42(1):83-7.
61. Kwak HS, Han YM, Lee YS, Jin GY, Chung GH. *Stents* in common iliac vein obstruction with acute ipsilateral deep venous thrombosis: early and late results. *J Vasc Interv Radiol.* 2005;16(6):815-22.
62. Patterson BO, Hinchliffe R, Loftus IM, Thompson MM, Holt PJ. Indications for catheter-directed thrombolysis in the management of acute proximal deep venous thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(4):669-74.
63. Hilleman DE, Razavi MK. Clinical and economic evaluation of the Trellis-8 infusion catheter for deep vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol.* 2008;19(3):377-83.
64. Kasirajan K, Gray B, Ouriel K. Percutaneous AngioJet thrombectomy in the management of extensive deep venous thrombosis. *J Vasc Interv Radiol.* 2001;12(2):179-85.
65. Parikh S, Motarjeme A, McNamara T, Raabe R, Hagspiel K, Benenati JF, et al. Ultrasound-accelerated thrombolysis for the treatment of deep vein thrombosis: initial clinical experience. *J Vasc Interv Radiol.* 2008;19(4):521-8.
66. Liu F, Lü P, Jin B. Catheter-directed thrombolysis for acute iliofemoral deep venous thrombosis. *Ann Vasc Surg.* 2011;25(5):707-15.

ALKimia: transmutaciones del cáncer de pulmón

ALKchemy: transmutations of lung cancer

► Andrés Felipe Cardona^{1,2}, Noemí Reguart³, Pilar Archila², Carlos Vargas^{1,2}, Hernán Carranza^{1,2}, Jorge Miguel Otero^{1,2}, Ludovic Reveiz⁴, Henry Becerra¹, Andrés Acevedo⁵, Diana Torres^{2,6}, Silvia Serrano², July Katherine Rodríguez², Leonardo Rojas⁷, Orlando Ricaurte⁸, Mauricio Cuello⁹, Óscar Arrieta^{7,10}

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

²Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer (FICMAC); investigador asociado ONCOLGroup.

³Departamento de Oncología Médica, Sección Oncología Torácica, Hospital Clínico y Provincial de Barcelona (Barcelona, España).

⁴Red Iberoamericana de la Colaboración Cochrane.

⁵Grupo Hematología y Trasplante de Médula Ósea, Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

⁶Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana (Bogotá, Colombia).

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

⁸Departamento de Patología, Universidad Nacional de Colombia (Bogotá, Colombia).

⁹Departamento Básico de Medicina, Hospital de Clínicas Universidad de la República (UdelaR) (Montevideo, Uruguay).

¹⁰Clinica de Oncología Torácica y Laboratorio de Oncología Experimental, Instituto Nacional de Cancerología de México (INCAN) (México D.F., México).

Resumen

Los rearrreglos del gen con actividad quinasa del linfoma anaplásico (ALK) ocurren infrecuentemente en el cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPCNP) y constituyen un paradigma para la terapia dirigida contra oncogenes conductores en esta enfermedad. El crizotinib, un inhibidor del ALK disponible por vía oral, ofrece ventajas significativas para los pacientes positivos con toxicidad leve y beneficio clínico, motivos por los que fue aprobado para uso clínico en un subgrupo del cáncer de pulmón definido molecularmente. En la actualidad, se están desarrollando múltiples inhibidores del ALK dirigidos a maximizar la respuesta en presencia de menos efectos adversos, al igual que a controlar los mecanismos de resistencia subyacentes. Esta información permitirá optimizar en el futuro el tratamiento de los pacientes con cáncer de pulmón ALK positivo.

Palabras clave: cáncer de pulmón de célula no pequeña, mutaciones, gen de fusión, PCR, FISH, ALK, tratamiento.

Abstract

Rearrangements of the anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene occur infrequently in non-small cell lung cancer (NSCLC), but provide an important paradigm for oncogene-directed therapy in this disease. Crizotinib, an orally bioavailable inhibitor of ALK, provides significant benefit for patients with ALK-positive (ALK+) NSCLC in association with characteristic, mostly mild, toxic effects, and this drug has been approved for clinical use in this molecularly defined subgroup of lung cancer. Many new ALK inhibitors are being developed and understanding the challenges of determining and addressing the adverse effects that are likely to be ALK specific, while maximizing the time of benefit on targeted agents, and understanding the mechanisms that underlie drug resistance will be critical in the future for informing the optimal therapy of ALK positive NSCLC.

Key words: Non-small cell lung cancer, mutations, fusion gene, PCR, FISH, ALK, treatment.

Introducción

El cáncer de pulmón supone uno de los retos sanitarios de mayor envergadura a nivel global, en especial, cuando 1 de cada 8 neoplasias nuevas se originan en este órgano y fallecen por la enfermedad más de 1.1 millones de personas al año^{1,2}. En América Latina, se diagnostican 93.000 casos incidentes, dentro de los que el carcinoma de pulmón de célula no pequeña

(CPCNP) representa cerca del 82% y el adenocarcinoma constituye su histotipo dominante³. En nuestro entorno, se esperan cerca de 16.000 casos de pacientes con CPCNP que presentan mutaciones en el receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR), una cifra similar para KRAS y alrededor de 2.400 casos de sujetos con la fusión génica ALK/EML4 (datos no publicados).

En la última década, se han producido múltiples cambios en el abordaje diagnóstico y terapéutico del

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). Calle 119 N° 7-75. Teléfono: (+571) 603 0303 ext. 5227.

Declaración de conflictos de interés: Carlos Alberto Vargas trabaja como asesor externo de productos Roche S.A. y Andrés Felipe Cardona recibió en el pasado un estipendio de Laboratorios Pfizer S.A., Productos Roche S.A. y Boehringer Ingelheim.

Fecha de recepción: 5 de marzo del 2012. **Fecha de aceptación:** 18 de abril del 2012.

CPCNP, entre los que destaca la identificación y el reconocimiento de biomarcadores útiles para seleccionar intervenciones en pacientes con enfermedad avanzada. Después de genotipificar más del 50% de los elementos conductores de la enfermedad, se ha reconocido la relevancia de las alteraciones en el KRAS, EGFR, ALK/EML4, BRAF, PI3K, HER2, FGFR4, LKB1, MEK1, ROS y MET, algunas con características patológicas, clínicas y étnicas bien elucidadas.

El ALK (*anaplastic lymphoma kinase*, CD246, NBLCT3) es un gen que codifica un receptor de tirosina quinasa que pertenece a la superfamilia de los receptores de insulina, el cual parece estar implicado en el desarrollo primitivo del sistema nervioso central y genera una proteína transmembrana de 1620 (180 kDa) aminoácidos formada por un dominio extracelular que incluye un péptido señal aminoterminal y un segmento intracelular con un espacio yuxtamembranoso que acoge el lugar de unión para el sustrato 1 del receptor y un dominio carboxiterminal.

El receptor se identificó por primera vez en 1994 como parte de la traslocación T (2;5) asociada a la mayoría de los linfomas anaplásicos de células grandes^{4,5}; su identidad se reveló gracias a la creación de una proteína quimérica vía traslocación entre cromosomas (2;5) (p23;q35), que generó una proteína de fusión NPM (nucleofosmina)-ALK. Las características globales del receptor no se conocieron hasta 1997 cuando se determinó que la región extracelular contiene una combinación única de dominios conocidos como MAM (*meprin, A5 protein and receptor protein tyrosine phosphatase mu*) y LDLa (*low-density lipoprotein class A*)^{6,7}.

Desde entonces, se han publicado más de 60 artículos que referencian la importancia de las alteraciones en este gen, asociadas con el desarrollo de patologías como el CPCNP (≈5%), el tumor miofibroblástico inflamatorio (50%), los linfomas cutáneos (2%-30%), el neuroblastoma (6%-8%), el cáncer de tiroides (6%), el cáncer de mama (2%-4%) y el carcinoma de esófago (≈1%)⁸⁻¹¹. En paralelo, se han diseñado y evaluado inhibidores del ALK de origen natural como las estauroporinas o los inhibidores de la HSP90 (*hit shock protein 90*), que no son específicos ni potentes; posteriormente, se incluyeron nueve subtipos diferentes de moléculas sintéticas pequeñas, entre ellas las aminopirimidinas (crizotinib), diaminopirimidinas (CEP-28122), piridisoquinolinas (F91873 y F91874), pirrolopirasoles

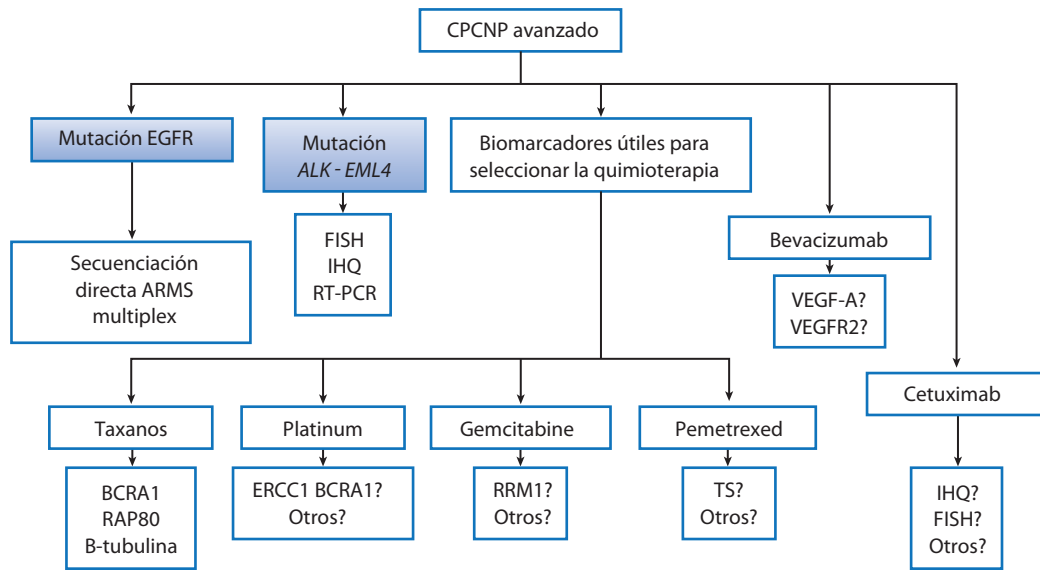
(PHA-E429), indolocarbasoles (CEP-14083 y CEP-14513), una pirrolopirimidina (GSK1838705A), una dianilino-pirimidina (NVP-TAE684) y dos moléculas sin estructura claramente definida (AP26113 y X276)¹²⁻¹⁵.

La gran mayoría de la investigación se encuentra concentrada en los inhibidores de primera generación, en especial, el crizotinib, compuesto que inició su desarrollo en el año 2005 y la evaluación en seres humanos un año después (estudio PROFILE 1001). En agosto del 2011, la Federal Drug Administration (FDA, EE. UU.) aprobó el uso regular del crizotinib y la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) incluyó la evaluación regular de la alteración genética, al igual que su manipulación^{16,17}. Recientemente, Gandara describió un nuevo nomograma para estratificar a los pacientes con CPCNP, incluyendo diversas alternativas terapéuticas dirigidas según biomarcadores predictivos (figura 1). A continuación, se exponen las características biológicas, moleculares y clínicas del ALK en pacientes con CPCNP, así como las intervenciones enfocadas a controlar su oncogenicidad.

ALK en cáncer

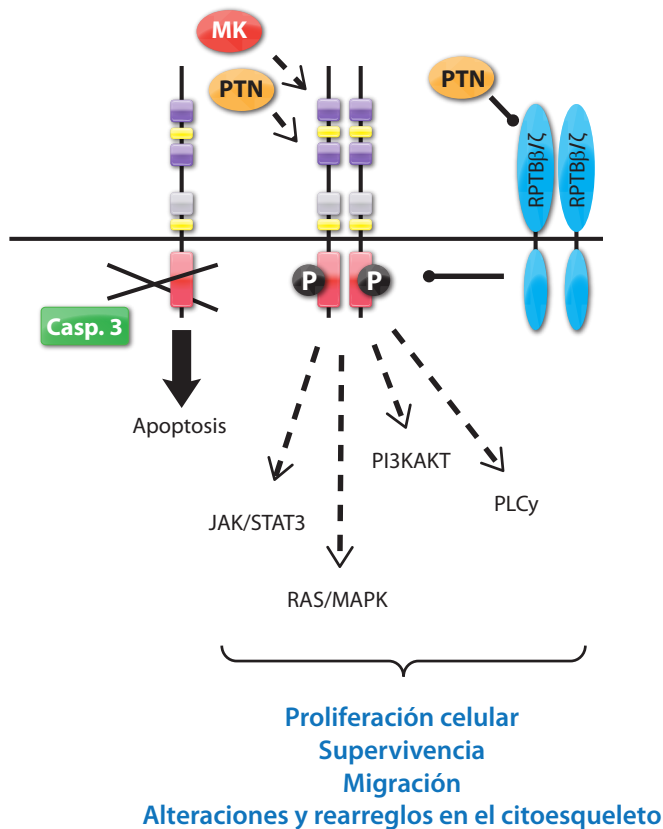
En los mamíferos, incluyendo al hombre, se han encontrado diferentes ligandos capaces de activar el desarrollo neural, la migración celular, la supervivencia, los rearrreglos del citoesqueleto y la angiogénesis vía ALK^{18,19}. Los más importantes son la pleiotropina (PTN), el OSF-1 (*osteoblast specific factor-1*), el HARP (*heparin affinity regulatory peptide*), el HBNF (*heparin binding neurotrophic factor*) y la MK (*midkine*). El PTN y la MK son los más relevantes en el curso de la evolución de múltiples especies y activan otras vías de señalización asociadas a la transformación de las neoplasias, entre ellas el adenocarcinoma de pulmón, la cascada RPTP (*receptor protein tyrosine phosphatase*), la N-sindecan, el LRP y las integrinas $\alpha 4\beta 1$ y $\alpha 6\beta 1$.

El aumento en la proliferación seguido de la activación del ALK también puede ser dependiente de la acción del dímero PKB (*protein kinase B*)-AKT, que implica como blanco al PI3K. También se ha observado que el ALK es capaz de oponer la apoptosis vía MAPK y modular diferentes procesos metabólicos relacionados con el IRS1 (*IR substrate-1*), el JAK3/STAT3, y con la activación del NF- κ B (*nuclear factor κ B*) (figura 2)²⁰⁻²⁶.



Modificado con autorización Gandara D. Role of current prognosis and predictive biomarkers in development of new lung cancer therapies; presentado el 4 de julio de 2011 durante el Congreso Mundial de Cáncer de Pulmón realizado en Amsterdam, Holanda.

Figura 1. Biomarcadores en cáncer de pulmón de célula no pequeña.



Ligando ALK

- Proteínas de unión de la heparina
- Pleiotropina
- Midkina

Segmentos activos de la tisona ALK

- Sustrato 1 de receptor de insulina
- Src
- Fosfolipasa C-3

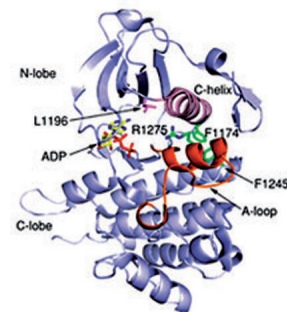


Figura 2. Señalización dependiente de la vía ALK.

El ALK se expresa en el sistema nervioso de los seres humanos y en la musculatura visceral del tracto gastrointestinal durante la embriogénesis, y en menor proporción después del nacimiento. Estudios de inmunohistoquímica han encontrado reactividad leve en algunos componentes del sistema nervioso (hipocampo y región parahipocámpal), el intestino delgado y la próstata²⁷. En el CPCNP, la gran mayoría de las alteraciones se asocian con el gen EML4 (*human homolog of echinoderm microtubule-associated gene*), que codifica una proteína citoplasmática de 120 kDa esencial para la formación de microtúbulos y compuesta por una región básica N-terminal, un dominio HELP y cuatro repeticiones WD en el extremo C-terminal^{29,30}.

A pesar de que la mayoría de las fusiones génicas en CPCNP se dan con el EML4, al menos dos acompañantes raros, pero notables, han sido descritos en el pasado; el KIF5B y el TFG constituyen rearrreglos capaces de aumentar los niveles de expresión de la proteína y de modificar la localización subcelular del elemento anormal, que finalmente puede activar la proliferación celular; no obstante, su significado clínico es desconocido^{31,32}.

Métodos para la detección

Los rearrreglos génicos del ALK resultan en diversas fusiones proteicas que pueden ser detectadas en el tejido tumoral utilizando inmunohistoquímica, RT-PCR, FISH (*VYSIS ALK break apart FISH probe KIT*) y CISH³³⁻³⁷. Recientemente, Kudo y colaboradores describieron la utilidad de la plataforma MassARRAY para detectar la fusión ALK/EML4 en ARN obtenido de suero de pacientes con CPCNP³⁸. De forma similar, Kanaji y Papadopoulou refirieron el uso de Multiplex RT-PCR para detectar los transcritos de las variantes 1 a 7 en mínimas cantidades (hasta un microgramo de ARN) en muestras obtenidas por citología durante broncoscopia^{39,40}.

El anticuerpo ALK1, útil para la detección del linfoma anaplásico y de los tumores miofibrolásticos inflamatorios, no ha demostrado suficiente rendimiento para identificar las diversas variantes génicas relacionadas con el cáncer de pulmón⁴¹. Sin embargo, múltiples estrategias se han propuesto para mejorar la eficacia de la inmunohistoquímica, incluyendo la amplificación de la señal con tiramida y la intercalación del anticuerpo con un potenciador polimérico^{31,42}. En el 2010, Mino-Kenudson y colaboradores analizaron

174 tumores con un monoclonal estándar y dos novedosos dirigidos a reconocer la expresión proteica del ALK. La sensibilidad y especificidad del clon D5F3 (Cell Signaling Technology, Danvers, MA, United States) versus la detección por FISH (VYSIS KIT) fue del 100% y 99%, respectivamente.

De igual forma, el acuerdo interobservador realizado en secuencia a los patólogos participantes fue del 94%, hallazgos de gran interés para facilitar la evaluación masiva de las mutaciones en los pacientes con adenocarcinoma de pulmón⁴³. Dicha información fue confirmada posteriormente por Mitsudomi y cuestionada por Just, quien encontró una tasa de reproducibilidad para el FISH del 60%, proporción inferior a lo descrito, y explicada por la calidad de la fijación y la posibilidad de extraer material génico potencialmente analizable^{44,45}. Bajo la óptica del material escaso (alrededor del 40% de los pacientes), parece clara la inclusión de estrategias mixtas que contemplen el cribado rápido con inmunohistoquímica y la confirmación con RT-PCR⁴⁶.

A corto plazo, el desarrollo de nuevas técnicas propone la identificación de los rearrreglos génicos basales y de las mutaciones de resistencia en muestras hipocelulares obtenidas, incluso, de saliva⁴⁷. También, la inserción de pruebas de tamizaje más versátiles, como el CISH, que revierte una alta reproducibilidad con un elevado índice de concordancia respecto del FISH y de algunos de los modelos de secuenciación. Hace poco, Kim y colaboradores describieron el algoritmo diagnóstico conocido como protocolo Chung SNVH-ALK, que obtuvo una concordancia entre el FISH y el CISH del 92%, y entre el CISH y la inmunohistoquímica del 82%⁴⁸. Utilizando un valor de corte del 20% de positividad para el ALK evaluado por CISH, Yoshida y colaboradores encontraron una sensibilidad y especificidad del 93% y 100%, respectivamente; tras evaluar 15 adenocarcinomas CISH positivos por RT-PCR, el único falso negativo exhibió señales heterogéneas en la fracción 5' no acompañada de sus homólogos 3'. Considerando que algunos de los CPCNP ALK positivos tienen histotipos específicos (morfología de células en anillo de sello y coexpresión TTF1/p63), parece motivante el uso de técnicas más contundentes⁴⁹⁻⁵¹.

No obstante, la aprobación del crizotinib estuvo ligada al desarrollo del KIT disponible comercialmente que emplea una prueba para el locus 5' y otra para el ALK, que, cuando se hibridan contra los núcleos normales,

producen una señal combinada (verde-naranja fluorescente) que es fácil de visualizar microscópicamente. Cuando el conjunto de la sonda se hibrida contra los núcleos con un reordenamiento génico que implica la porción 5' del locus ALK, el resultado demuestra una división de la señal fluorescente (figura 3). En teoría, cualquier lesión cromosómica entre o dentro de los cromosomas con la participación de ALK (incluyendo neoplasias que albergan fusiones con EML4 y otros) es detectada por esta prueba.

La ruptura característica de la señal de una fusión ALK/EML4 puede ser sutil, debido a la pérdida e inversión de solo una pequeña cantidad de material genético en el cromosoma 2, al igual que el 5' de la sonda puede fallar para hibridar, debido a una pérdida del locus diana en el tumor^{42,52}. Por el momento, se desconoce la importancia de reconocer el valor de las diferentes variantes del ALK, siendo estándar el hallazgo de una brecha en las señales obtenidas por FISH mayor al 15%. En el futuro, se reconocerá la importancia de estratificar la enfermedad con la intención de establecer los mecanismos de resistencia dependientes e independientes del ALK.

El Departamento de Salud Pública de la Universidad de Colorado valoró la relación costo-efectividad del cribado para mutaciones activadoras potencialmente modulables en medicamentos blanco dirigidos en cáncer de pulmón. El modelo inicial utilizó la prueba de ALK realizada por FISH, encontrando que el costo por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado para los CPCNP es de US\$106.707, valor que cae a US\$4.756 cuando se selecciona la población. No obstante, el enriquecimiento de ese segmento implica la pérdida de un porcentaje considerable de pacientes no evaluados. El hallazgo más significativo de este trabajo se sustenta en la pobre costo-efectividad existente entre el valor de los medicamentos cuya prescripción se limita al segmento de pacientes con un biomarcador positivo, en especial, cuando la estrategia se dirige a una patología de baja incidencia⁵³.

Identificación del ALK-EML4 y características de los portadores

En el 2007, Soda tamizó la librería génica de un paciente japonés de 62 años, encontrando una nueva fusión proveniente de la inversión del brazo corto del

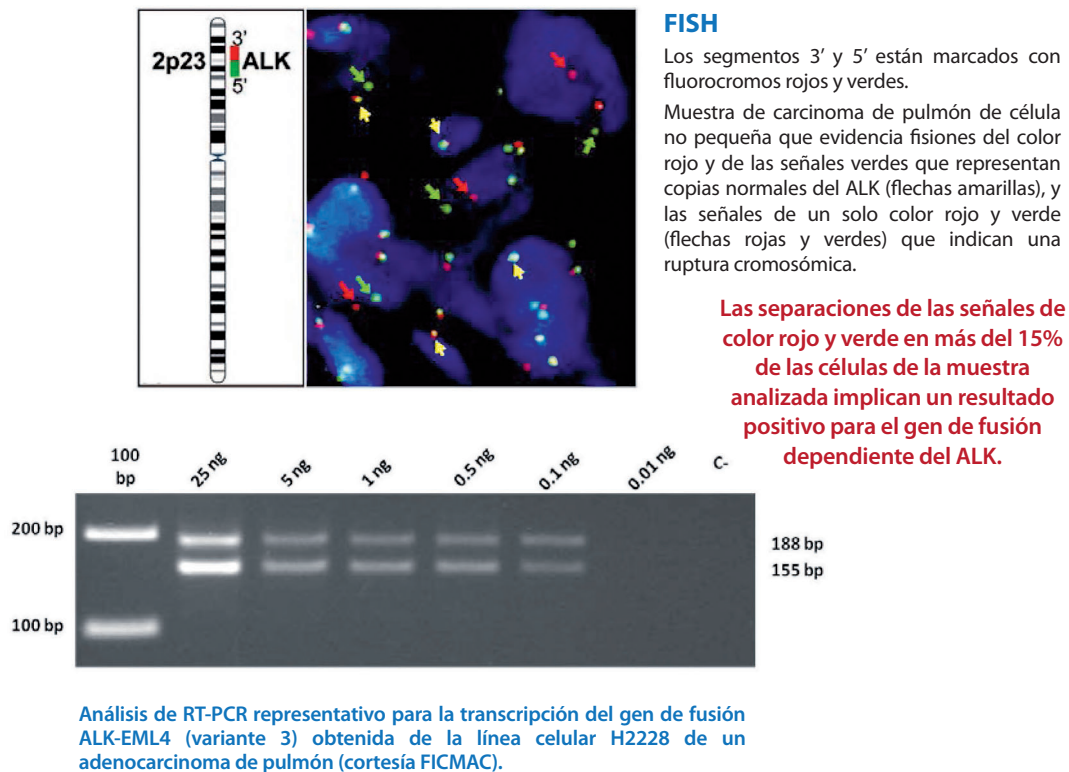


Figura 3. Evaluación de las alteraciones en ALK por FISH y PCR.

cromosoma 2 [Inv(2)(p21p23)] que une los exones 1-13 del EML4 con los exones 20-29 del ALK⁵⁴. La incidencia global de los rearrreglos génicos en el ALK en los pacientes con CPCNP es de alrededor del 4% (107 alteraciones en 2.835 tumores evaluados, con un rango entre el 0.4% y 13%) (tabla 1)³³, siendo la gran mayoría adenocarcinomas documentados en nunca fumadores. Los sujetos que exhiben positividad para el ALK suelen ser más jóvenes⁵⁵, son usualmente de sexo masculino, no presentan beneficio con la exposición inicial a los inhibidores del EGFR y tienen con alguna regularidad un patrón acinar o sólido que contiene algún grado de diferenciación con células en anillo de sello⁵⁷⁻⁶⁰ (tabla 2). También presentan un tropismo particular por la pleura y el pericardio, contrario a sus homólogos mutados para el EGFR⁶¹. Parece haber alguna diferencia en la frecuencia de las mutaciones entre la población asiática y occidental sin discrepancias entre caucásicos y afroamericanos^{62,63}.

Tabla 1. Frecuencia del cáncer de pulmón de célula no pequeña ALK positivo

Autor	Método de evaluación	Población	Fumadores ALK+ (%)	No fumadores ALK+ (%)	Valor P
Soda, 2007	RT-PCR	Japón	8.3	11.1	1.0
Rikova, 2008	RT-PCR	China	-	3.9	-
Inamura, 2008	RT-PCR	Japón	2.4	4.6	0.65
Inamura, 2009	RT-PCR	Japón	3.4	5.7	0.53
Perner, 2008	FISH	Suiza/EE. UU.	-	2.7	-
Koivunen, 2008	FISH	EE. UU./Corea	11	8.5	< 0.01
Shimura, 2009	RT-PCR	Japón	2.6	0	0.54
Martelli, 2009	RT-PCR	Italia/España	7.9	6.3	1.0
Shaw, 2009	PCR	EE. UU.	0.8	8.5	< 0.01
Wong, 2009	PCR	Japón	0	22.4	< 0.001
Rodig, 2009	IHQ, FISH	EE. UU.	-	13.5	-
Takeuchi, 2009	IHQ, PCR	Japón	-	6.2	-
Boland, 2009	IHQ, FISH	EE. UU.	-	19	-
Sequist, 2011	RT-PCR	EE. UU.	-	5.0	-
Li, 2011	RT-PCR, FISH	EE. UU.	-	5.0	-
Kim, 2012	RT-PCR	Corea	-	8.3	-
McLeer-Florin, 2012	IHQ, FISH	Francia	-	3.0	-
Wu, 2012	RT-PCR, FISH	Taiwán	-	34.0	-
Yang, 2012	IHQ, FISH	EE. UU.	-	8.2	-
Just, 2012	RT-PCR, FISH	EE. UU.	-	6.0	-
Zhang, 2012	RT-PCR	Corea	-	4.3	-
Park, 2012	IHQ, FISH	Corea	-	9.5	-
Paik, 2012	RT-PCR	EE. UU.	2.0	12.0	< 0.0001
Lee, 2012	RT-PCR	Corea	-	7.7	-
Ren, 2012	RT-PCR	China	-	9.4	-
Total (n = 6.140)	-	-	3.2	8.3	-

Tabla 2. Características poblacionales de los pacientes ALK positivos y negativos

N = 643	ALK-positivo	ALK-negativo	P
Media de edad (años)	52.3	59.9	< 0.0001
Historia fumador			
- Actual	3%	8%	0.0001
- Exfumador	33%	61%	
- Nunca	64%	31%	

Recientemente, Fukui y colaboradores encontraron que la mayoría de los pacientes ALK positivos no alteran el antígeno carcinoembrionario ni presentan una distribución imagiológica de vidrio esmerilado⁶⁴. Tras evaluar 42 pacientes con la fusión ALK-EML4, Yang y colaboradores descubrieron una frecuencia de mutaciones complejas, incluyendo el EGFR del 1%, en especial a expensas de las variantes 1 y 6⁶⁵. En contraposición, Sasaki y colaboradores hallaron una frecuencia de alteraciones duales cercana al 6%, contando a dos sujetos con respuesta parcial al erlotinib y sin expresión positiva para el anticuerpo ALK1⁶⁶.

Del mismo modo, algunos han documentado la pérdida del rearrreglo por FISH en concomitancia con mutaciones del EGFR obtenida en tejido de rebiopsia en pacientes tratados previamente con crizotinib⁶⁷. Un análisis similar de las muestras del estudio EURTAC demostró mutaciones compuestas en el EGFR y en el ALK en el 15.6% de 96 pacientes incluidos; 9 de ellos contenían la variante 1 y 6, la variante 3. La SLP para los pacientes mutados del EGFR con y sin alteración en ALK-EML4 fue de 8 (IC95% 1.3-no alcanzado) y 7.1 (IC95% 5.8-8.8; p = 0.29) meses, respectivamente. En concordancia, la SG para el primer grupo aún no ha sido alcanzada y, para el segundo, fue de 22 meses (p = 0.70)⁶⁸.

Durante el encuentro anual de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO 2012), Li y colaboradores presentaron la información de una tamización a gran escala, realizada para encontrar alteraciones en el ALK, incluyendo 9 de las 11 variantes conocidas evaluadas por Multiplex PCR. Se estudiaron 4.750 especímenes, encontrando un porcentaje global de positividad del 3.2%, el 57% para la variante 1, el 10% para la 2, el 31% para la 3 y el 2% para la variante 5A. Curiosamente, en la cohorte de pacientes ALK positivos no se halló ninguna alteración concomitante en el EGFR o KRAS. Respecto de la expresión de biomarcadores relacionados con la respuesta a la quimioterapia (disponible para 63 casos), el 68% tenía bajos niveles de timidilato sintasa (TS < 2.33), el 63.5% presentaba mínima expresión de ERCC1 (ERCC1 < 1.7) y el 40% mostraba baja expresión de RRM1 (RRM1 < 0.97)⁶⁹. En paralelo, Gandara describió el comportamiento de los niveles de la TS en 63 pacientes ALK positivos versus un grupo control de 1.698 adenocarcinomas sin el rearrreglo.

Este muestreo tampoco encontró mutaciones complejas, incluyendo el EGFR y el KRAS, una mediana para los niveles de mRNA-TS en la población positiva de 2.02 (rango 0.55-19.4) y entre los negativos de 3.32 (rango 0.36-53.51; $p < 0.0001$). Así mismo, confirmó la baja expresión génica de la TS en la población seleccionada de pacientes dependientes de los cambios en ALK, evento que parece asociarse con la respuesta al pemetrexed⁷⁰.

Previamente, Camidge informó una SLP al pemetrexed (monoterapia o en combinación) en la población de mutados para el EGFR de 5.5 meses, entre los portadores del KRAS de 7 meses y en el segmento ALK positivo de 9 meses; en aquellos que resultaron ser triple negativos, fue de 4 meses, y el análisis multivariado ajustado por la línea en la cual se empleó el antifolato y el uso de platino como coadyuvante, la edad, sexo, histología y el estado de exposición al humo por combustión de tabaco no afectaron el desenlace. La única variable asociada a la prolongación de la SLP en aquellos expuestos al pemetrexed fue la presencia de la fusión génica ALK-EML4 (HR 0.36, IC95% 0.17-0.73; $p = 0.0051$)⁷¹.

Esta información ha sido confirmada por otros, contemplando incluso los datos integrados de los estudios PROFILE-1005 y PROFILE-1007; en ellos, se reclutaron 439 pacientes ALK positivos, de los cuales el 84.1% había recibido pemetrexed solo o en combinación como parte del tratamiento para la enfermedad metastásica. La tasa de respuesta global (TRG) para las combinaciones con pemetrexed en primera y segunda línea fue del 24.2% y 16.7%, respectivamente, con una mediana para el tiempo libre de progresión de 6.9 meses (IC95% 6.0-7.4) y 6.9 meses (IC95% 4.8-8.8)⁷²⁻⁷⁶. La controversia alrededor de la utilidad del pemetrexed en los pacientes que presentan alteraciones en ALK sigue abierta, en especial, si se valora la relación costo-beneficio de utilizar el antifolato como primera línea de intervención.

Es necesario esperar los resultados de los estudios (PROFILE-1007 y -1014) que evaluarán la utilidad del crizotinib en poblaciones cerradas expuestas al pemetrexed de forma no sesgada (1007: crizotinib, pemetrexed o docetaxel en segunda línea/1014: crizotinib o platino pemetrexed en primera línea). La otra hipótesis que sustenta la sensibilidad al pemetrexed tiene relación con la ATIC (5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleótido formil transferasa/inosina monofosfato

ciclohidrolasa), una enzima bifuncional que cataliza los últimos dos pasos de la biosíntesis de las purinas y que parece ser un sustrato dependiente de la vía ALK⁷¹. Los usuarios oncólogos tendremos que esperar estudios adicionales que permitan determinar el uso prioritario de los antifolatos en los pacientes con CPCNP ALK positivos que no tienen acceso al crizotinib, antes o después del fallo a la terapia blanco-dirigida y/o para el manejo de la enfermedad localmente avanzada como parte de la neo o adyuvancia, con o sin el uso de la radioterapia concomitante.

Tratamiento de los pacientes ALK positivos

El impacto de la positividad del ALK en el pronóstico de la enfermedad se ha estudiado en múltiples pacientes con enfermedad temprana tratados con diversas intervenciones quirúrgicas, reportando supervivencias disímiles respecto del control ALK negativo⁷⁷⁻⁸⁰. En la enfermedad avanzada, el rearreglo se asocia con un pronóstico neutral o ligeramente superior al de la población silvestre, excluyendo los pacientes mutados para el EGFR⁸¹⁻⁸³. Por el momento, no contamos con información respecto de la utilidad y seguridad del crizotinib o de las moléculas de siguiente generación en pacientes con enfermedad ALK positiva temprana o localmente avanzada.

Por el contrario, el inhibidor de tirosina quinasa dual se ha probado en pacientes con linfomas, sarcomas, carcinomas esofágicos y de pulmón con alteraciones del MET/ALK con cierto éxito. La información más reciente de los estudios fase I, que incluyeron 119 pacientes, de los cuales 116 fueron evaluables para la respuesta, encontró una tasa del 61% independiente de la edad, el sexo, el estado funcional o la línea en la que se utilizó el crizotinib. La mediana de SLP fue de 10 meses y la de la SG no está aún madura; sin embargo, se cuenta con un estimado temprano de la SG valorada a 6 y 12 meses, siendo esta del 90% y 81%, respectivamente⁸⁴.

Resultados similares se obtuvieron del estudio fase II (PROFILE-1005), que recogió los datos de 136 pacientes ALK positivos, incluyendo un beneficio sintomático sostenido, en particular, del dolor, disnea, tos y fatiga después de seis semanas de iniciado el crizotinib. El 83% de los pacientes tuvo reducción de la enfermedad medible, que en 41 de ellos fue superior al 30%⁸⁵.

La actualización de la información presentada en el 2012 describió una TRG del 53% (IC95% 47-60), una tasa de control de la enfermedad a 12 semanas del 85% (IC95% 80-89), una mediana para la duración de la respuesta de 43 semanas (IC95% 36-50) y una SLP de 8.5 meses (IC95% 6.2-9.9).

Los efectos adversos más frecuentes relacionados con la intervención fueron los cambios visuales (50%; inicio días después de la administración del medicamento, incluyendo la presentación de fotopsias, discromatopsias e imágenes persistentes en los bordes de los campos visuales, usualmente relacionadas con los cambios en la intensidad de la luz), náuseas (46%), vómito (39%) y diarrea (35%), en la gran mayoría de los casos de bajo grado. En una pequeña proporción de hombres expuestos a crizotinib, se ha reportado el hipogonadismo, sugiriendo la necesidad de valorar rutinariamente los niveles de testosterona con la intención de dar el soporte farmacológico necesario. También ha sido descrita la bradicardia profunda sin origen aparente^{86,87}.

En el 6% de los pacientes, se encontró toxicidad severa asociada con el crizotinib, entre otros, disnea y neumonitis, neutropenia febril y generación de quistes renales⁸⁸. Recientemente, Schnell y colaboradores reportaron hepatotoxicidad significativa dada por la elevación de las transaminasas, que ocurre regularmente en los primeros dos meses de tratamiento, evento que requirió la discontinuación del inhibidor multiblanco en menos del 1% de los casos⁸⁹. Gracias a estas investigaciones, se aprobó la utilización del crizotinib en los Estados Unidos bajo una visión condicional en espera de los resultados de dos estudios de gran dimensión (PROFILE-1007 y -1014), en los que el objetivo primario será la SLP debido a la limitación para valorar el curso de la SG en pacientes con alta posibilidad de entrecruzamiento y largo tiempo de vida.

A razón de que la vida media del crizotinib excede las 50 horas, se está explorando la posibilidad de administrar el medicamento una vez al día. De igual forma, se han desarrollado diversos medicamentos de segunda generación capaces de modular la resistencia intrínseca al crizotinib; dos de ellos se consideran más potentes que la molécula descrita, el AP26113 y el X276, que están disponibles para administración vía oral y parecen capaces de inhibir las isoformas mutantes del ALK tras la exposición al

crizotinib^{90,91}. El GSK1838705A es un inhibidor dual que afecta el IGF1R y las vías dependientes del ALK con una potencia inhibitoria de dos nanomoles por litro y de 0,5 nanomoles por litro para cada uno de los receptores, respectivamente. El medicamento ha demostrado actividad antiproliferativa en un panel que contempló diversas líneas celulares derivadas de tumores sólidos y hematológicos, así como en xenogramas murinos, donde demostró regresión de dos modelos dependientes del ALK, como el KARPAS299 y el SR-786. A pesar de que este agente bloquea el receptor de insulina, se ha hallado mínima influencia sobre la homeostasis de la glucosa, y, por el momento, el medicamento está en evaluación temprana para poblaciones seleccionadas^{92,93}.

El TAE-684 es un inhibidor selectivo del ALK que induce una reducción significativa de la fosforilación con una potencia $IC_{50} < 10$ nanomoles por litro. El medicamento tiene un efecto terapéutico que es 100 a 1.000 veces mayor que el crizotinib para inhibir la proliferación celular, reduciendo a su vez la actividad de otras quinasas y de varios efectores, como el ERK1/2, AKT, STAT3, STAT5, SEC31A-ALK y NPM1-ALK. Los parámetros farmacocinéticos del TAE-684 se han evaluado en ratones inmunodeficientes, mostrando una biodisponibilidad adecuada (60%) después de la administración oral, con una vida media de 12 horas, lo que sugiere un futuro promisorio como parte de las estrategias terapéuticas de primer y segundo orden para los pacientes ALK positivos⁹⁴⁻⁹⁷.

El CEP14083 es un inhibidor de tirosina quinasa con actividad contra la fusión génica NPM/ALK documentada en los linfomas de células T. El compuesto parece unirse a la fracción quinasa compitiendo con el ATP, demostrando una actividad enzimática contra el ALK de 11 nanomoles por litro. Igualmente, inhibe el receptor de insulina en rango nanomolar y podría afectar otros cambios dependientes del ALK documentados en el CPCNP. En la actualidad, este agente no está en desarrollo para pacientes con tumores sólidos^{98,99}. Hace poco, Nerviano Medical Sciences reportó resultados promisorios con el inhibidor ALK NMS-E628, que exhibe un IC_{50} de 55 nanomoles por litro más actividad intermedia sobre el IGF1R y la aurora quinasa 2. El compuesto ha demostrado inhibición completa de las vías de señalización dependientes de ALK *in vitro* y en modelos animales portadores del CPCNP^{100,101}.

Resistencia a los inhibidores ALK

A pesar de la actividad del crizotinib en los pacientes ALK positivo, la enfermedad progresa de forma eventual en la totalidad de los casos. En la mayoría, las manifestaciones suelen ser sistémicas, pero en algunos pacientes este evento se circunscribe al sistema nervioso central (SNC)⁸⁴. Un estudio realizado en la Clínica Mayo encontró que los pacientes ALK positivo de menor edad presentaban un riesgo mayor de desarrollar lesiones cerebrales y hepáticas al momento de la progresión¹⁰². En concordancia, Otterson halló que, tras la exposición al inhibidor dual, gran parte de los progresores presentan un buen estado funcional que permite la continuidad del crizotinib, en especial, cuando hay lesiones potencialmente tratables con radioterapia (la mediana de control de la patología en este término es de 10 semanas con un rango que oscila entre 3 y 82 semanas)¹⁰³. Una controversia no resuelta para los pacientes con afectación cerebral es la baja concentración del medicamento (< 0.3%) en el líquido cefalorraquídeo respecto de los niveles séricos. Este hallazgo limita la utilidad del inhibidor ALK abriendo nuevas hipótesis alrededor de la introducción de los compuestos de segunda generación¹⁰⁴.

La resistencia adquirida del crizotinib se describió en el 2010 al encontrar dos mutaciones en el dominio tirosina quinasa (L1196M y C1156Y), cada una en diferentes clones de un mismo paciente⁴⁷; la sustitución L1196M ocurre en la posición de apertura homóloga a la mutación T790M del EGFR o al cambio T315I del BCR/ABL¹⁰⁵. Cinco mutaciones adicionales se han descrito desde la introducción del crizotinib en la práctica clínica (L1152R, G1269A, S1206Y, G1202R y I1151Tins)^{66,67,106,107}, sin embargo, el análisis integral de los organismos de resistencia ha logrado encontrar nuevas alteraciones (F1174C y D1203N) y modelos, entre otros, la ganancia en el número de copias de ALK, la sobreexpresión o mutación del EGFR, HER2, KRAS y del KIT. Hoy sabemos que las mutaciones secundarias acuñan el 40% de los mecanismos adquiridos dependientes del ALK, favoreciendo el crecimiento y la proliferación tumoral^{67,108}, hallazgo que podría limitar la eficacia de los nuevos compuestos debido al amplio espectro de cambios que presentan estas neoplasias tras la exposición al crizotinib.

Cerca del 13% de los pacientes ALK positivo demuestran la presencia de mutaciones adicionales en otros oncogenes, incluyendo el EGFR, KRAS, BRAF o MET¹⁰⁹; estas modificaciones representan vías alternas de selección capaces de crear mecanismos de oposición relacionados con la emergencia de clones independientes o divergentes. Un estudio preclínico documentó que la inclusión de cADN EGFR puede generar resistencia al crizotinib en líneas celulares, actuando como conductor secundario, evento que contrasta con la introducción del KRAS⁶⁷. Hace poco, Ou y colaboradores presentaron los resultados de un estudio fase I/II que evaluó la administración de crizotinib más erlotinib en 20 pacientes previamente tratados con el inhibidor dual; la combinación demostró signos de actividad sin aumento en la toxicidad basal atribuible a cada uno de los compuestos¹¹⁰. Al menos un estudio adicional está probando el uso del crizotinib en combinación con dacomitinib (NCT01121575).

Un segmento de pacientes con resistencia independiente de ALK presenta amplificación del KIT (definida como una razón entre el gen KIT y el centromero 4 > 5) de forma focal o difusa, hecho que se puede asociar a la sobreexpresión del ligando. Hasta el momento, es desconocida la relevancia clínica de este hallazgo y los mecanismos terapéuticos potenciales para modularlo.

Aparte de los inhibidores ALK de segunda generación, dos estrategias farmacológicas se están explorando en la población de pacientes resistentes al crizotinib; la primera, el pemetrexed (descrito en un apartado previo), y los inhibidores de la HSP90 (*heat shock protein 90*). La modulación de la chaperona encargada de estabilizar proteínas durante la maduración de la célula ha demostrado gran eficacia en modelos preclínicos de NPM-ALK¹¹¹⁻¹¹³.

Conclusiones

El CPCNP ALK positivo se encuentra entre el 3% y 10% de la población y constituye un subtipo clínico y genómico bien caracterizado. El tratamiento de esta población incluye el uso del crizotinib, así como la exposición al pemetrexed y a los inhibidores de la HSP90. A pesar de las altas tasas de respuesta y de la prolongada SLP obtenida después del uso del inhibidor dual, se generan mecanismos de resistencia que se pueden clasificar en dos grandes categorías, una que retiene

la dominancia de la señalización vía ALK y otra donde se pierde esta de forma parcial o completa.

La resistencia dependiente de ALK ocurre a través de mutaciones en el dominio tirosina quinasa, eventos génicos que alteran la unión del crizotinib facilitando la activación constitutiva del ALK. Este tipo de resistencia también se presenta gracias a la ganancia de copias del gen de fusión que puede coexistir con las mutaciones adquiridas. En contraposición, la resistencia

independiente parece estar dominada por cambios en los receptores de la superfamilia HER y en el KRAS. La pobre penetración del crizotinib al SNC obliga el uso de estrategias como la radioterapia para facilitar el control de lesiones potencialmente sintomáticas. Es necesario establecer la frecuencia de las alteraciones en la cascada de señalización dependiente de ALK en nuestro entorno, facilitando en un futuro el uso racional del crizotinib.

Referencias

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893-917.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55(2):74-108.
3. Bosetti C, Malvezzi M, Chatenoud L, Negri E, Levi F, La Vecchia C. Trends in cancer mortality in the Americas, 1970-2000. *Ann Oncol*. 2005;16(3):489-511.
4. Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB, Dittmer KG, Shapiro DN, Saltman DL, et al. Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. *Science*. 1994;263(5151):1281-4.
5. Shiota M, Fujimoto J, Semba T, Satoh H, Yamamoto T, Mori S. Hyperphosphorylation of a novel 80 kDa protein-tyrosine kinase similar to Ltk in a human Ki-1 lymphoma cell line, AMS3. *Oncogene*. 2004;9(6):1567-74.
6. Iwahara T, Fujimoto J, Wen D, Cupples R, Bucay N, Arakawa T, et al. Molecular characterization of ALK, a receptor tyrosine kinase expressed specifically in the nervous system. *Oncogene*. 1997;14(4):439-49.
7. Morris SW, Naeve C, Mathew P, James PL, Kirstein MN, Cui X, et al. ALK, the chromosome 2 gene locus altered by the t(2;5) in non-Hodgkin's lymphoma, encodes a novel neural receptor tyrosine kinase that is highly related to leukocyte tyrosine kinase (LTK). *Oncogene*. 1997;14(18):2175-88.
8. Grande E, Bolós MV, Arriola E. Targeting oncogenic ALK: a promising strategy for cancer treatment. *Mol Cancer Ther*. 2011;10(4):569-79.
9. Barreca A, Lasorsa E, Riera L, Machiorlatti R, Piva R, Ponzoni M, et al. Anaplastic lymphoma kinase in human cancer. *J Molec Endocrinol*. 2011;47(1):R11-23.
10. Garber K. ALK, lung cancer, and personalized therapy: portent of the future? *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(10):672-5.
11. Röttgers S, Gombert M, Teigler-Schlegel A, Busch K, Gamberdinger U, Slany R, et al. ALK fusion genes in children with atypical myeloproliferative leukemia. *Leukemia*. 2010;24(6):1197-200.
12. Yuan Y, Liao YM, Hsueh CT, Mirshahidi HR. Novel targeted therapeutics: inhibitors of MDM2, ALK and PARP. *J Hematol Oncol*. 2011;4:16.
13. Katayama R, Khan TM, Benes C, Lifshits E, Ebi H, Rivera VM, et al. Therapeutic strategies to overcome crizotinib resistance in non-small cell lung cancers harboring the fusion oncogene EML4-ALK. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(18):7535-40.
14. Sasaki T, Rodig SJ, Chirieac LR, Jänne PA. The biology and treatment of EML4-ALK non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*. 2010;46(10):1773-80.
15. Gandara D. Role of prognostic & predictive biomarkers in development of new cancer therapies. Presented July 4, 2011, Amsterdam.
16. <<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm269856.htm>>.
17. <http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp>.
18. Stoica GE, Kuo A, Powers C, Bowden ET, Sale EB, Riegel AT, et al. Midkine binds to anaplastic lymphoma kinase (ALK) and acts as a growth factor for different cell types. *J Biol Chem*. 2002;277(39):35990-8.
19. Kadomatsu K, Muramatsu T. Midkine and pleiotrophin in neural development and cancer. *Cancer Lett*. 2004;204(2):127-43.
20. Muramatsu T. Midkine and pleiotrophin: two related proteins involved in development, survival, inflammation and tumorigenesis. *J Biochem*. 2002;132(3):359-71.
21. Meng K, Rodríguez-Peña A, Dimitrov T, Chen W, Yamin M, Noda M, et al. Pleiotrophin signals increased tyrosine phosphorylation of beta-catenin through inactivation of the intrinsic catalytic activity of the receptor-type protein tyrosine phosphatase beta/zeta. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97(6):2603-8.
22. Maeda N, Nishiwaki T, Shintani T, Hamanaka H, Noda M. 6B4 proteoglycan/phosphacan, an extracellular variant of receptor-like protein-tyrosine phosphatase zeta/RPTPbeta, binds pleiotrophin/heparin-binding growth-associated molecule (HB-GAM). *J Biol Chem*. 1996;271(35):21446-52.
23. Nakanishi T, Kadomatsu K, Okamoto T, Ichihara-Tanaka K, Kojima T, Saito H, et al. Expression of syndecan-1 and -3 during embryogenesis of the central nervous system in relation to binding with midkine. *J Biochem*. 1997;121(2):197-205.
24. Raulo E, Chernousov MA, Carey DJ, Nolo R, Rauvala H. Isolation of a neuronal cell surface receptor of heparin binding growth-associated molecule (HB-GAM). Identification as N-syndecan (syndecan-3). *J Biol Chem*. 1994;269(17):12999-3004.
25. Muramatsu H, Zou K, Sakaguchi N, Ikematsu S, Sakuma S, Muramatsu T. LDL receptor-related protein as a component of the midkine receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;270(3):936-41.
26. Muramatsu H, Zou P, Suzuki H, Oda Y, Chen GY, Sakaguchi N, et al. $\alpha 4\beta 1$ - and $\alpha 6\beta 1$ -integrins are functional receptors for mi-

- dkine, a heparin-binding growth factor. *J Cell Sci.* 2004;117(Pt 22):5405-15.
27. Pulford K, Lamant L, Morris SW, Butler LH, Wood KM, Stroud D, et al. Detection of anaplastic lymphoma kinase (ALK) and nucleolar protein nucleophosmin (NPM)-ALK proteins in normal and neoplastic cells with the monoclonal antibody ALK1. *Blood.* 1997;89(4):1394-404.
 28. Bilsland JG, Wheeldon A, Mead A, Znamenskiy P, Almond S, Waters KA, et al. Behavioral and neurochemical alterations in mice deficient in anaplastic lymphoma kinase suggest therapeutic potential for psychiatric indications. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33(3):685-700.
 29. Houtman SH, Rutteman M, De Zeeuw CI, French PJ. Echinoderm microtubule-associated protein like protein 4, a member of the echinoderm microtubule-associated protein family, stabilizes microtubules. *Neuroscience.* 2007;144(4):1373-82.
 30. Pollmann M, Parwaresch R, Adam-Klages S, Kruse ML, Buck F, Heidebrecht HJ. Human EML4, a novel member of the EMAP family, is essential for microtubule formation. *Exp Cell Res.* 2006;312(17):3241-51.
 31. Takeuchi K, Choi YL, Togashi Y, Soda M, Hatano S, Inamura K, et al. KIF5B-ALK, a novel fusion onco-kinase identified by an immunohistochemistry-based diagnostic system for ALK-positive lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2009;15(9):3143-9.
 32. Gascoyne RD, Lamant L, Martin-Subero JI, Lestou VS, Harris NL, Müller-Hermelink HK, et al. ALK-positive diffuse large B-cell lymphoma is associated with Clathrin-ALK rearrangements: report of 6 cases. *Blood.* 2003;102(7):2568-73.
 33. Solomon B, Varella-García M, Camidge DR. ALK gene rearrangements: a new therapeutic target in a molecularly defined subset of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2009;4(12):1450-4.
 34. Kim H, Yoo SB, Choe JY, Paik JH, Xu X, Nitta H, et al. Detection of ALK gene rearrangement in non-small cell lung cancer: a comparison of fluorescence in situ hybridization and chromogenic in situ hybridization with correlation of ALK protein expression. *J Thorac Oncol.* 2011;6(8):1359-66.
 35. Yi ES, Chung JH, Kulig K, Kerr KM. Detection of anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene rearrangement in non-small cell lung cancer and related issues in ALK inhibitor therapy: a literature review. *Mol Diagn Ther.* 2012;16(3):143-50.
 36. Tan LH, Do E, Chong SM, Koay ES. Detection of ALK gene rearrangements in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue using a fluorescence in situ hybridization (FISH) probe: a search for optimum conditions of tissue archiving and preparation for FISH. *Mol Diagn.* 2003;7(1):27-33.
 37. Takeuchi K, Choi YL, Soda M, Inamura K, Togashi Y, Hatano S, et al. Multiplex reverse transcription-PCR screening for EML4-ALK fusion transcripts. *Clin Cancer Res.* 2008;14(20):6618-24.
 38. Kudo K, Nishio M, Sakai K, Tanimoto A, Sakatani T, Saito R, et al. Detection of EML4-ALK in serum RNA from lung cancer patients using MassARRAY platform. *J Clin Oncol.* 2012;30 (suppl; abstr 10569).
 39. Kanaji N, Bandoh S, Ishii T, Tadokoro A, Watanabe N, Takahama T, et al. Detection of EML4-ALK fusion genes in a few cancer cells from transbronchial cytological specimens utilizing immediate cytology during bronchoscopy. *Lung Cancer.* 2012. [Epub ahead of print].
 40. Papadopoulou E, Murray S, Nasioulas G. Development of a novel RT-PCR assay for the detection of EML4-ALK fusion products in FFPE specimens. *J Clin Oncol.* 2012;30 (suppl; abstr e21087).
 41. Martelli MP, Sozzi G, Hernandez L, Pettirossi V, Navarro A, Conte D, et al. EML4-ALK rearrangement in non-small cell lung cancer and non-tumor lung tissues. *Am J Pathol.* 2009;174(2):661-70.
 42. Rodig SJ, Mino-Kenudson M, Dacic S, Yeap BY, Shaw A, Barletta JA, et al. Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population. *Clin Cancer Res.* 2009;15(16):5216-23.
 43. Mino-Kenudson M, Chirieac LR, Law K, Hornick JL, Lindeman N, Mark EJ, et al. A novel, highly sensitive antibody allows for the routine detection of ALK-rearranged lung adenocarcinomas by standard immunohistochemistry. *Clin Cancer Res.* 2010;16(5):1561-71.
 44. Mitsudomi T, Tomizawa K, Horio Y, Hida T, Yatabe Y. Comparison of high sensitive IHC, FISH, and RT-PCR direct sequencing for detection of ALK translocation in lung cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29 (suppl; abstr 7534).
 45. Just PA, Cazes A, Audebourg A, Cessot A, Pallier K, Danel C, et al. Histologic subtypes, immunohistochemistry, FISH or molecular screening for the accurate diagnosis of ALK-rearrangement in lung cancer: a comprehensive study of Caucasian non-smokers. *Lung Cancer.* 2012;76(3):309-15.
 46. McLeer-Florin A, Moro-Sibilot D, Melis A, Salameire D, Lefebvre C, Ceccaldi F, et al. Dual IHC and FISH testing for ALK gene rearrangement in lung adenocarcinomas in a routine practice: a French study. *J Thorac Oncol.* 2012;7(2):348-54.
 47. Choi YL, Soda M, Yamashita Y, Ueno T, Takashima J, Nakajima T, et al. EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors. *N Engl J Med.* 2010;363(18):1734-9.
 48. Kim H, Yoo SB, Choe JY, Paik JH, Xu X, et al. Detection of ALK gene rearrangement in non-small cell lung cancer: a comparison of fluorescence in situ hybridization and chromogenic in situ hybridization with correlation of ALK protein expression. *J Thorac Oncol.* 2011;6(8):1359-66.
 49. Yoshida A, Tsuta K, Nitta H, Hatanaka Y, Asamura H, Sekine I, et al. Bright-field dual-color chromogenic in situ hybridization for diagnosing echinoderm microtubule-associated protein-like 4-anaplastic lymphoma kinase-positive lung adenocarcinomas. *J Thorac Oncol.* 2011;6(10):1677-86.
 50. Yoshida A, Tsuta K, Watanabe S, Sekine I, Fukayama M, Tsuda H, et al. Frequent ALK rearrangement and TTF-1/p63 co-expression in lung adenocarcinoma with signet-ring cell component. *Lung Cancer.* 2011;72(3):309-15.
 51. Camidge DR, Kono SA, Flacco A, Tan AC, Doebele RC, Zhou Q, et al. Optimizing the detection of lung cancer patients harboring anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene rearrangements potentially suitable for ALK inhibitor treatment. *Clin Cancer Res.* 2010;16(22):5581-90.
 52. Sasaki T, Rodig SJ, Chirieac LR, Jänne PA. The biology and treatment of EML4-ALK non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer.* 2010;46(10):1773-80.
 53. Atherly AJ, Camidge DR. The cost-effectiveness of screening lung cancer patients for targeted drug sensitivity markers. *Br J Cancer.* 2012;106(6):1100-6.
 54. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature.* 2007;448(7153):561-6.
 55. Wong DW, Leung EL, So KK, Tam IY, Sihoe AD, Cheng LC, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer.* 2009;115(8):1723-33.

56. Horn L, Pao W. EML4-ALK: honing in on a new target in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(26):4232-5.
57. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol.* 2009;27(26):4247-53.
58. Perner S, Wagner PL, Demichelis F, Mehra R, Lafargue CJ, Moss BJ, et al. EML4-ALK fusion lung cancer: a rare acquired event. *Neoplasia.* 2008;10(3):298-302.
59. Inamura K, Takeuchi K, Togashi Y, Nomura K, Ninomiya H, Okui M, et al. EML4-ALK fusion is linked to histological characteristics in a subset of lung cancers. *J Thorac Oncol.* 2008;3(1):13-7.
60. Varella-García M. Clinical characteristic associated with ALK positive NSCLC. IASLC 2011 (ABS #005.01).
61. Bunn P. Oncogene status predicts patterns of metastatic spread in treatment-NSCLC. ESMO 2011.
62. Zhou W, Christiani DC. East meets West: ethnic differences in epidemiology and clinical behaviors of lung cancer between East Asians and Caucasians. *Chin J Cancer.* 2011;30(5):287-92.
63. Gadgeel SM, Cote ML, Bepler G, Murphy V, Malysa A, Wozniak AJ, et al. Frequency of anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive tumors among African American non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. *J Clin Oncol.* 2012;30 (suppl; abstr 7593).
64. Fukui T, Yatabe Y, Kobayashi Y, Tomizawa K, Ito S, Hatooka S, et al. Clinicoradiologic characteristics of patients with lung adenocarcinoma harboring EML4-ALK fusion oncogene. *Lung Cancer.* 2012. [Epub ahead of print].
65. Yang J, Zhang X, Su J, Chen H, Tian H, Huang Y, et al. Concomitant EGFR mutation and EML4-ALK gene fusion in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29 (suppl; abstr 10517).
66. Sasaki T, Koivunen J, Ogino A, Yanagita M, Nikiforow S, Zheng W, et al. A novel ALK secondary mutation and EGFR signaling cause resistance to ALK kinase inhibitors. *Cancer Res.* 2011;71(18):6051-60.
67. Doebele RC, Pilling AB, Aisner DL, Kutateladze TG, Le AT, Weickhardt AJ, et al. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2012;18(5):1472-82.
68. Rosell R, Molina-Vila MA, Taron M, Bertran-Alamillo J, Mayo C, Vergnenegre A, et al. EGFR compound mutants and survival on erlotinib in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (p) in the EORTC study. *J Clin Oncol.* 2012;30 (suppl; abstr 7522).
69. Li T, Huang E, Desai S, Beckett L, Stephens C, Zeger G, et al. Update on the large-scale screening of ALK fusion oncogene transcripts in archival NSCLC tumor specimens using multiplexed RT-PCR assays. *J Clin Oncol.* 2012;30 (suppl; abstr 7594).
70. Gandara DR, Huang E, Desai S, Mack PC, Beckett L, Stephens C, et al. Thymidylate synthase (TS) gene expression in patients with ALK positive (+) non-small cell lung cancer (NSCLC): implications for therapy. *J Clin Oncol.* 2012;30 (suppl; abstr 7582).
71. Camidge DR, Kono SA, Lu X, Okuyama S, Barón AE, Oton AB, et al. Anaplastic lymphoma kinase gene rearrangements in non-small cell lung cancer are associated with prolonged progression-free survival on pemetrexed. *J Thorac Oncol.* 2011;6(4):774-80.
72. Scagliotti G, Kim DW, Shaw AT, Ou SHI, Riely GJ, Gettinger SN, et al. A large retrospective analysis of the activity of pemetrexed (PEM) in patients (pts) with ALK-positive (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) prior to crizotinib (CRIZ). *J Clin Oncol.* 2012;30 (suppl; abstr 7599).
73. Lee JO, Kim TM, Lee SH, Kim DW, Kim S, Jeon YK, et al. Anaplastic lymphoma kinase translocation: a predictive biomarker of pemetrexed in patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2011;6(9):1474-80.
74. Berge E, Delee M, Lu X, Barón AE, Solomon BJ, Doebele RC, et al. Clinical benefit from pemetrexed before and after crizotinib exposure in patients with ALK positive non-small cell lung cancer (ALK+ NSCLC). *J Clin Oncol.* 2012;30 (suppl; abstr 7601).
75. Park J, Kondo C, Shimizu J, Horio Y, Yoshida K, Mitsudomi T, et al. Chemosensitivity and clinical features of EML4-ALK-positive patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30 (suppl; abstr e18145).
76. Bertino EM, Zhao W, Villalona-Calero MA, Abdel Karim NF, Shilo K, Otterson GA. EML4-ALK in NSCLC: The OSU Experience. *J Clin Oncol.* 2011;29 (suppl; abstr e18014).
77. Zhang X, Zhang S, Yang X, Yang J, Zhou Q, Yin L, et al. Fusion of EML4 and ALK is associated with development of lung adenocarcinomas lacking EGFR and KRAS mutations and is correlated with ALK expression. *Mol Cancer.* 2010;9:188.
78. Varella-García M, et al. ALK gene rearrangements in unselected Caucasians with non-small cell lung carcinoma (NSCLC) [abstract]. *J Clin Oncol.* 2010;a10533.
79. Yang P, Kulig K, Boland JM, Erickson-Johnson MR, Oliveira AM, Wampfler J, et al. Worse disease-free survival in never-smokers with ALK+ lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2012;7(1):90-7.
80. Solomon B, Shaw AT. Are anaplastic lymphoma kinase gene rearrangements in non-small cell lung cancer prognostic, predictive, or both? *J Thorac Oncol.* 2012;7(1):5-7.
81. Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, Riely GJ, Gainor J, Engelman JA, et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2011;12(11):1004-12.
82. Lee JK, Park HS, Kim DW, Kulig K, Kim TM, Lee SH, et al. Comparative analyses of overall survival in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive and matched wild-type advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer.* 2011. <<http://dx.doi.org/10.1002/cncr.26668>>.
83. Wu SG, Kuo YW, Chang YL, Shih JY, Chen YH, Tsai MF, et al. EML4-ALK translocation predicts better outcome in lung adenocarcinoma patients with wild-type EGFR. *J Thorac Oncol.* 2012;7(1):98-104.
84. Camidge DR, Bang Y, Kwak EL, Shaw AT, Iafrate AJ, Maki RG, et al. Progression-free survival (PFS) from a phase I study of crizotinib (PF02341066) in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol.* 2011;29 (suppl; abstr 2501).
85. Crinò L, Kim D, Riely GJ, Janne PA, Blackhall FH, Camidge DR, et al. Initial phase II results with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): PROFILE 1005. *J Clin Oncol.* 2011;29 (suppl; abstr 7514).
86. Weickhardt AJ, Rothman MS, Salian-Mehta S, Kiseljak-Vassiliades K, Oton AB, Doebele RC, et al. Rapid-onset hypogonadism secondary to crizotinib use in men with metastatic nonsmall cell lung cancer. *Cancer.* 2012 (in press).
87. Ou SH, Azada M, Dy J, Stiber JA. Asymptomatic profound sinus bradycardia (heart rate ≤ 45) in non-small cell lung cancer patients treated with crizotinib. *J Thorac Oncol.* 2011;6(12):2135-7.
88. Kim DW, Ahn MJ, Shi Y, De Pas TM, Yang PC, Riely GJ, et al. Results of a global phase II study with crizotinib in advanced

- ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol*. 2012; 30 (suppl; abstr 7533).
89. Schnell P, Safferman AZ, Huang C, Tang Y, Wilner KD. Clinical presentation of hepatotoxicity-associated crizotinib in ALK-positive (ALK+) advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol*. 2012;30 (suppl; abstr 7598).
 90. Zhang S, et al. AP26113, a potent ALK inhibitor, overcomes mutations in EML4-ALK that confer resistance to PF-02341066 (PF1066). *Proc Am Assoc Cancer Res*. 2010;51 (abstract LB-298).
 91. Rivera VM, et al. Efficacy and pharmacodynamic analysis of AP26113, a potent and selective orally active inhibitor of anaplastic lymphoma kinase (ALK). *Proc Am Assoc Cancer Res* 2010;51 (abstract 3623).
 92. Sabbatini P, Korenchuk S, Rowand JL, Groy A, Liu Q, Leperi D, et al. GSK1838705A inhibits the insulin-like growth factor-1 receptor and anaplastic lymphoma kinase and shows antitumor activity in experimental models of human cancers. *Mol Cancer Ther*. 2009;8(10):2811-20.
 93. Rabindran SK, Sabbatini P, Korenchuk S, Groy A, Rowand JL, Liu Q, et al. Characterization of GSK1838705A, a small molecule inhibitor of the insulin-like growth factor-1 receptor and anaplastic lymphoma kinase that delays growth of IGF-1R-dependent tumors and causes regression of ALK-dependent tumors in vivo. Proceedings of the 100th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research (AACR), 2010, Sep. 27-30, Denver (CO).
 94. Galkin AV, Melnick JS, Kim S, Hood TL, Li N, Li L, et al. Identification of NVP-TAE684, a potent, selective, and efficacious inhibitor of NPM-ALK. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(1):270-5.
 95. Van Roosbroeck K, Cools J, Dierickx D, Thomas J, Vandenberghe P, Stul M, et al. ALK-positive large B-cell lymphomas with cryptic SEC31A-ALK and NPM1-ALK fusions. *Haematologica*. 2010;95(3):509-13.
 96. Ardini E, Magnaghi P, Orsini P, Galvani A, Menichincheri M. Anaplastic lymphoma kinase: role in specific tumours, and development of small molecule inhibitors for cancer therapy. *Cancer Lett*. 2010;299(2):81-94.
 97. Grande E, Bolós MV, Arriola E. Targeting oncogenic ALK: a promising strategy for cancer treatment. *Mol Cancer Ther*. 2011;10(4):569-79.
 98. Cheng M, Ott GR. Anaplastic lymphoma kinase as a therapeutic target in anaplastic large cell lymphoma, non-small cell lung cancer and neuroblastoma. *Anticancer Agents Med Chem*. 2010;10(3):236-49.
 99. Ambrogio C, Martinengo C, Voena C, Tondat F, Riera L, di Celle PF, et al. NPM-ALK oncogenic tyrosine kinase controls T-cell identity by transcriptional regulation and epigenetic silencing in lymphoma cells. *Cancer Res*. 2009;69(22):8611-9.
 100. Ardini E, Menichincheri M, De Ponti C, Amboldi N, Saccardo MB, Texido G, et al. Characterization of NMS-E628, a small molecule inhibitor of anaplastic lymphoma kinase with antitumor efficacy in ALK-dependent lymphoma and non-small cell lung cancer models. *Mol Cancer Ther*. 2009;8:A244.
 101. Bossi RT, Saccardo MB, Ardini E, Menichincheri M, Rusconi L, Magnaghi P, et al. Crystal structures of anaplastic lymphoma kinase in complex with ATP competitive inhibitors. *Biochemistry*. 2010;49(32):6813-25.
 102. Yang P, Kulig K, Boland JM, Erickson-Johnson MR, Oliveira AM, Wampfler J, et al. Worse disease-free survival in never-smokers with ALK+ lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2012;7(1):90-7.
 103. Otterson GA, Riely GJ, Shaw AT, Crinò L, Kim DW, Martins R, et al. Progression (PD): potential implications for management. *J Clin Oncol*. 2012;30 (suppl; abstr 7600).
 104. Costa DB, Kobayashi S, Pandya SS, Yeo WL, Shen Z, Tan W, et al. CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib. *J Clin Oncol*. 2011;29(15):e443-5.
 105. Camidge DR, Doebele RC. Treating ALK-positive lung cancer—early successes and future challenges. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012;9(5):268-77.
 106. 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):120ra17.
 107. Zhang S, Wang F, Keats J, Zhu X, Ning Y, Wardwell SD, et al. Crizotinib-resistant mutants of EML4-ALK identified through an accelerated mutagenesis screen. *Chem Biol Drug Des*. 2011;78(6):999-1005.
 108. Doebele RC, Aisner DL, Le AT, Berge EM, Pilling AB, Kutateladze TG, et al. Analysis of resistance mechanisms to ALK kinase inhibitors in ALK+ NSCLC patients. *J Clin Oncol*. 2012;30 (suppl; abstr 7504).
 109. Kris MG. Identification of driver mutations in tumor specimens from 1,000 patients with lung adenocarcinoma: the NCI's Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC) [abstract]. *J Clin Oncol*. 2011;29 (suppl.; CRA7506).
 110. Ou SHI, Govindan R, Eaton KD, Otterson GA, Gutierrez MA, Mita AC, et al. Phase I/II dose-finding study of crizotinib (CRIZ) in combination with erlotinib (E) in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol*. 2012;30 (suppl; abstr 2610).
 111. Makhnevych T, Houry WA. The role of Hsp90 in protein complex assembly. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1823(3):674-82.
 112. Bonvini P, Gastaldi T, Falini B, Rosolen A. Nucleophosmin-anaplastic lymphoma kinase (NPM-ALK), a novel Hsp90-client tyrosine kinase: down-regulation of NPM-ALK expression and tyrosine phosphorylation in ALK(+) CD30(+) lymphoma cells by the Hsp90 antagonist 17-allylamino,17-demethoxygeldanamycin. *Cancer Res*. 2002;62(5):1559-66.
 113. Proia DA, Acquaviva J, Jiang Q, Xue L, Smith D, Friedland JC, et al. Preclinical activity of the Hsp90 inhibitor, ganetespib, in ALK- and ROS1-driven cancers. *J Clin Oncol*. 2012;30 (suppl; abstr 3090).

Un esbozo de la historia de la hematología en Colombia

An outline of the history of hematology in Colombia

► Hernando Sarasti¹, MD, FACP, ASH (Em.)

¹Miembro emérito y fundador de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO) (Bogotá, Colombia).

Casi dos décadas después del discurso pronunciado por el doctor Hernando Sarasti, el 18 de junio de 1993, durante el segundo congreso de la entonces Sociedad Colombiana de Hematología (realizado en Bogotá), el comité editorial de la *Revista Colombiana de Hematología y Oncología (RCHO)* ha decidido difundir lo escrito por uno de nuestros fundadores, considerando que la historia es una de las pocas fuentes del conocimiento que nos permiten saber qué fuimos en el pasado, qué somos en el presente y qué seremos en el futuro. Esta memoria ha sido modificada ligeramente para satisfacer nuestro formato, previa autorización de origen. De antemano, el editor agradece la cálida y respetuosa contribución del doctor Sarasti y enarbola su nombre en el reciente Premio Nacional a la Investigación en Hematología y Oncología que en adelante seguirá su ruta.

“Quiero, ante todo, expresar mis sinceros agradecimientos a los organizadores del Segundo Congreso de la Sociedad Colombiana de Hematología por la deferencia que tuvieron conmigo al invitarme a dirigirme a ustedes en esta conferencia inaugural. He escogido como tema un breve esbozo de lo que ha sido el desarrollo de la hematología en nuestro país.

La medicina, como la vida misma, es una trama compleja y fascinante en la que se cruzan y entrecruzan lo viejo y lo nuevo, lo obvio con lo inesperado y los triunfos con las derrotas. Los actores de este proceso somos las sucesivas generaciones de médicos, cada una dentro de su contexto cultural y científico. Conviene, de vez en cuando, mirar hacia el pasado y tratar de comprender de dónde venimos.

La primera referencia que aparece en la bibliografía médica colombiana sobre una enfermedad

hematológica se remonta a 1888; en dicho año, el médico antioqueño Andrés Posada Arango (1839-1923) describió, en un artículo publicado en la revista de la Academia de Medicina de Medellín, una entidad entonces denominada “el tuntún”. Este era el nombre vernáculo con que se describía la profunda anemia ferropénica producida por la infestación con *Necator americanus*, enfermedad tan frecuente en las regiones de clima templado de nuestro país.

El tinnitus sincrónico con el pulso que describía en estos pacientes fue el origen de esta pintoresca alegoría onomatopéyica de la enfermedad. En su libro *Estudios científicos*, el doctor Posada afirmó que fue él quien identificó por primera vez al *Necator* en Colombia.

Unos pocos años antes, en 1882, en la ciudad de Cali, un pionero de la cirugía colombiana, el doctor Evaristo García (1845-1921), había practicado la primera esplenectomía sin que se tengan mayores detalles sobre esta intervención. En Bogotá, durante 1880, los doctores José Vicente Uribe y Juan de Dios Herrera llevaron a cabo la primera transfusión sanguínea sin que tampoco se tenga mayor información sobre la técnica utilizada. Años después, en 1917, el doctor José del Carmen Acosta (1894-1965), uno de los pioneros de la ginecoobstetricia en nuestro país, se graduó con la tesis que llevaba como título *Contribución al estudio de la hematología* en Bogotá.

Por esa misma época, el famoso clínico José María Lombana Barreneche (1854-1928), considerado como el padre de la medicina interna colombiana, escribió uno de sus escasos artículos científicos sobre la anquilostomiasis, y, en 1923, el doctor Rafael Martínez Briceño

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Hernando Sarasti, MD, FACP, ASH (Em.) Miembro emérito y fundador de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (Bogotá, Colombia). Carrera 16 N° 127-81. Teléfono: (+571) 275 3161. Correo electrónico: hsarasti@yahoo.com

Fecha de recepción: 1 de marzo del 2012. **Fecha de aprobación:** 18 de marzo del 2010.

Conflictos de interés: Ninguno

publicó otro que lleva por título "Lo que ha sido la campaña contra la anemia tropical en Colombia". Todos estos manuscritos reflejan el interés de los médicos por esta enfermedad, azote de los trabajadores agrícolas de las zonas cafeteras, en donde las condiciones de temperatura y humedad son ideales para el ciclo biológico del parásito, y la falta de letrinas y calzado facilitaban grandemente su transmisión.

La hematología como especialidad clínica independiente se inició en Colombia hacia 1938, en un pequeño laboratorio anexo al servicio de medicina tropical del Hospital San Juan de Dios de Bogotá. Este centro llevaba el nombre del médico peruano Daniel Carrión (1850-1885), quien había sacrificado su vida demostrando que la fiebre de Oroya y la verruga peruana tenían un mismo agente etiológico: la *Bartonella bacilliformis*. Este lugar se creó por iniciativa del jefe del servicio de patología tropical, el doctor Roberto Franco (1874-1958), que había regresado a Colombia en 1904, después de completar sus estudios de medicina y su especialización en enfermedades infecciosas y tropicales en Francia e Inglaterra, donde tuvo como profesores, entre otros, a Roux, Metchnikoff y Leveran, en el Instituto Pasteur, y a Manson y Ross, en la Escuela de Medicina Tropical de Londres.

Durante su estadía en Europa, asimiló no solamente la sabiduría clínica de los maestros franceses e ingleses, sino que también fue testigo de la profunda transformación que estaba sufriendo la medicina como consecuencia de los descubrimientos en los campos de la bacteriología y la parasitología. Él se dio cuenta de la enorme contribución que estas nuevas disciplinas científicas podrían hacer a nuestra incipiente medicina, limitada hasta esa época al diagnóstico clínico. A semejanza de William Osler, consideraba indispensable que el médico adquiriera habilidades básicas de laboratorio, repitiéndoles a sus alumnos que "un médico sin microscopio es como un soldado sin fusil".

El doctor Franco también estimuló a su gran amigo y pariente, el profesor Federico Lleras Acosta (1879-1938), a organizar en su casa del barrio de La Candelaria el primer laboratorio clínico que hubo en Bogotá y posiblemente en el país. El doctor Carlos Lleras Restrepo (1908-1994), presidente del país entre 1966 y 1970, describió en bellas páginas del primer tomo de sus memorias un corredor de su casa paterna

aislado con malla metálica en donde el profesor Lleras mantenía los animales de su bioterio. En este pequeño zoológico, convivían curies y conejos con un cordero que se sangraba periódicamente a fin de obtener eritrocitos necesarios para realizar algunas reacciones serológicas.

Con el doctor Franco, se inició la era de la medicina científica en Colombia, ya que los datos objetivos y reproducibles del laboratorio comenzaron a complementar la experiencia y la agudeza diagnóstica del clínico. Al mismo tiempo, le evitaban que se extraviara en la maraña de las disquisiciones teóricas y de las hermosas hipótesis plausible pero inverificables. La personalidad y las enseñanzas del doctor Franco influenciaron profundamente a toda una generación de médicos colombianos. Entre ellos, se encontraba el doctor Eduardo Cortés Mendoza (1915-1994), quien ocupaba el cargo de interno por concurso del Servicio de Enfermedades Tropicales del Hospital San Juan de Dios.

El doctor Cortés comenzó a estudiar coloraciones de sangre periférica de sus pacientes, comparándolas con las láminas de los escasos atlas hematológicos franceses y españoles que había en Bogotá en esa época. Cada vez más interesado en la hematología y después de revisar cuidadosamente los detalles técnicos que aparecían en la literatura, el doctor Cortés practicó los primeros estudios de médula ósea, utilizando agujas de punción lumbar recortadas y aspirando el material del esternón. En 1942, presentó su tesis de grado, que llevaba como título *Las anemias en nuestro medio*, la cual estaba ilustrada con microfotografías de excelente calidad tomadas por él mismo, lo que despertó el escepticismo de algún miembro del jurado calificador que sospechó que habían sido copiadas de algún texto extranjero.

La desconfianza se convirtió en admiración cuando presentó los recibos del laboratorio fotográfico en que había revelado los rollos de película, y su tesis fue premiada con mención honorífica. El doctor Cortés, a quien con plena justicia debe reconocerse como el primer hematólogo colombiano, continuó su labor clínica y docente en el campo de las enfermedades de la sangre, motivo por el que, en 1950, fue nombrado como el primer catedrático de hematología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia. Como culminación de su carrera académica, ocupó la decanatura de dicha facultad y continuó

ejerciendo la medicina interna y la hematología hasta 1992, en su consultorio privado, y falleció a la edad de 79 años, en 1994.

Nuestra Sociedad Colombiana de Hematología y los que ejercemos esta noble especialidad estamos en mora de hacerle al doctor Eduardo Cortés el homenaje que se merece como el primer hematólogo de nuestro país.

Debe mencionarse también que, hacia el año 1940, llegó a Bogotá, formando parte del grupo de intelectuales y científicos españoles refugiados en Colombia en esa época, el licenciado Carlos Zozaya Barza. Él instaló un laboratorio clínico en la carrera 7ª con calle 17, y, de manera generosa y totalmente desinteresada, enseñaba a un pequeño grupo de estudiantes voluntarios los secretos de la morfología de la sangre. Tenía en su poder, por esa época, el único ejemplar disponible en Bogotá de la primera edición de la *Hematología* de Wintrobe. El doctor Zozaya se trasladó en 1943 a Venezuela, y años más tarde regresó a su tierra natal.

Los jóvenes médicos que en ese momento recibieron sus enseñanzas lo recuerdan con gran afecto; entre ellos debemos mencionar al doctor Guillermo López Escobar (1919), quien escogió como tema para su tesis de grado el estudio de la médula ósea mediante el mielograma. En él reunió 120 casos entre normales y enfermos, y, para iniciar el trabajo, le solicitó al doctor Cortés que le practicara la primera punción esternal. En su tesis, aparece como el paciente número uno, identificado como hombre de 24 años natural de Bogotá. El doctor López, como el doctor Acosta años antes, abandonó también la hematología y se dedicó a la ginecoobstetricia, especialidad en la cual desarrolló una brillante carrera profesional.

En 1961, el autor de estas líneas (1927) regresó a Colombia después de completar su entrenamiento en medicina interna en Cleveland y en hematología en Ohio State University, con los doctores Charles Doan y Bruce K. Wiseman. En estrecha colaboración con el doctor César Mendoza (1925-1984), nos propusimos darle el mayor desarrollo posible a la sección de hematología del Departamento de Medicina Interna del Hospital San Juan de Dios. Montamos en el laboratorio Carrión los exámenes de laboratorio especializado que se requerían para diagnosticar los problemas hematológicos más comunes y comenzamos a practicar estudios de médula ósea de forma rutinaria. Rápidamente alcanzamos un

volumen de varios centenares de mielogramas por año y nos dedicamos muy activamente a la enseñanza de la hematología en las áreas de pre y posgrado.

En colaboración con el doctor Luis Felipe Fajardo, quien sería años más tarde profesor de patología de la Universidad de Stanford, introdujimos por primera vez en Colombia la técnica de la biopsia percutánea de médula ósea, utilizando la aguja de Westerman-Jensen, investigadores con quienes tuve oportunidad de trabajar en el Presbyterian Hospital de la Universidad de Pittsburg, en 1960. En la etapa inicial, completamos 200 biopsias de médula y documentamos una enorme variedad de entidades tales como anemias, leucemias y linfomas, numerosos casos de anemia aplásica, carcinomatosis y toda la gama de patologías en que era tan prolífico el San Juan de Dios.

Recuerdo de manera muy vívida al joven agricultor con fiebre, anemia y esplenomegalia a quien le practicamos un mielograma por aspiración y una biopsia de médula. En el extendido, comenzamos a ver un enorme número de enigmáticas esférulas, por el que tuvimos que recurrir, con el doctor Mendoza, a los atlas, para tratar de adivinar de qué se trataba. Llegamos a la conclusión de que probablemente eran hongos, sospecha que se confirmó tres días más tarde cuando la técnica de laboratorio nos informó asombrada que estaban creciendo hifas en el espécimen de la biopsia colocada en una caja de Petri que alguien había guardado en la estufa de cultivos. Se trataba de una histoplasmosis visceral generalizada.

El doctor César Mendoza se había graduado de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional y había viajado a Boston al New England Center, donde permaneció como *fellow* trabajando con el doctor William Dameshek. Regresó como profesor asistente de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional y consolidó a la hematología como una especialidad claramente definida dentro del Departamento de Medicina Interna. Entre 1971 y 1973, fue jefe de la Unidad de Hematología del Instituto Nacional de Cancerología, en donde dejó discípulos que continúan hasta el día de hoy la labor que inició en ese centro pionero de la oncología en nuestro país. La muerte prematura del doctor Mendoza fue una pérdida muy grande para la hematología colombiana y un golpe muy cruel para los que fuimos sus colegas, amigos y discípulos. Todos lo recordamos con especial admiración y afecto.

El doctor Alfonso Villamil (1931), después de completar su entrenamiento en la Universidad Nacional, viajó como *follow* a la Universidad de Tulane en las áreas de medicina interna y nutrición. A su regreso a Colombia, se vinculó también al laboratorio Daniel Carrión y, en colaboración con el doctor Mendoza y el suscrito, realizó estudios muy cuidadosos sobre anemias ferropénicas y por deficiencia de cianocobalamina y folatos.

Las excelentes investigaciones que llevó a cabo más tarde en estas mismas áreas y en diversos aspectos de los desórdenes nutricionales relacionados con la hematología constituyen hasta el momento el aporte más serio y documentado sobre este tema en la literatura médica colombiana. Mención especial merecen sus trabajos sobre la malabsorción intestinal y sobre la morfología de la mucosa del intestino delgado, estudiado en biopsias tomadas con la cápsula de Crosby, técnica que introdujo por primera vez en nuestro país.

El 10 de octubre de 1964, en la ciudad de Cali, nos reunimos en las horas de la noche, en la casa del doctor Jacobo Ghitis, 11 médicos colombianos dedicados a la hematología. La iniciativa de realizar esta reunión había sido del doctor Álvaro Gómez Vargas, quien ejercía la hematología en la ciudad de Bucaramanga. En ese entonces, decidimos fundar una sociedad que agrupara a todos los profesionales vinculados a la especialidad y que se convirtiera en el vehículo para la consolidación y el progreso de esta disciplina en nuestro país. Los miembros fundadores fuimos los doctores Ferry Aranzazu (Manizales), Miguel Escobar (Cali), Enrique Fals Borda (Barranquilla), Juan Dávila (Bogotá), Jacobo Ghitis (Cali), Álvaro Gómez Vargas (Bucaramanga), César Mendoza Posada (Bogotá), Alberto Restrepo Mesa (Medellín), Orlando Senior (Barranquilla), Alfonso Villamil Bernal (Bogotá) y Hernando Sarasti Obregón (Bogotá).

Durante sus 28 años de existencia, la Sociedad ha realizado congresos cada dos años, conjuntamente con la Asociación Colombiana de Medicina Interna, y, en los últimos años, congresos independientes como el que nos reúne hoy en este auditorio. También ha organizado numerosos cursos de actualización y talleres sobre temas hematooncológicos tanto clínicos como de laboratorio. Está vinculada a través de la división latinoamericana con la Sociedad Internacional de Hematología y con el Grupo de Hemostasis y Trombosis. Cuenta actualmente con cerca de 60 miembros activos.

En 1967, se organizó un curso de hematología clínica en el Hospital Militar Central, con la colaboración de casi todos los miembros de la Sociedad, y tuvo un gran éxito y numerosa asistencia. Se encargó al doctor Alberto Restrepo, secretario en ese entonces de la Sociedad, que editara un libro basado en las conferencias dictadas en dicho curso. Fue así como, en 1968, se imprimió en Medellín, en la Editorial Bedout, el primer texto de hematología colombiano con el título de *Hematología clínica*, teniendo como editor al doctor Restrepo. Este libro fue complementado más tarde con otro sobre técnicas de laboratorio en hematología y, en 1974, con una segunda edición de la *Hematología clínica*, también bajo la responsabilidad editorial del doctor Restrepo. No podemos terminar este breve esbozo de lo que ha sido el desarrollo de la hematología en nuestro país (hasta 1993) sin mencionar a otros colegas, también miembros fundadores de nuestra Sociedad y que han hecho aportes muy importantes al progreso de la especialidad.

El doctor Jacobo Ghitis (1928) se especializó en hematología en la Universidad de Utah en Salt Lake City, con el doctor Maxwell Wintrobe. Regresó al país al terminar su entrenamiento y se vinculó a la Facultad de Medicina de la Universidad del Valle como jefe de la Sección de Hematología. Sus contribuciones originales fueron numerosas; sugirió que el cloramfenicol en dosis altas podía provocar eritroblastopenia aguda benigna, estudió las consecuencias hematológicas de las deficiencias de folato, describió el primer caso en la literatura médica latinoamericana de una leucemia promielocítica y llamó la atención sobre la existencia de una sustancia ligadora del folato en la leche. Desde 1971, ha sido jefe de Hematología del Hospital Rothschild en Haifa (Israel).

El doctor Alberto Echavarría (1921-1993) se graduó como médico en la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia, en 1947, con una tesis *summa cum laude*, y se dedicó preferencialmente a la hematología pediátrica, campo en el cual debe considerarse como el pionero en el panorama médico colombiano. Practicó la primera exsanguinotransfusión en Latinoamérica en 1952 y publicó trabajos originales sobre la enfermedad hemolítica del recién nacido, la anemia del Kwashiorkor, estudios sobre la talasemia en Colombia y sobre la leucemia infantil.

El doctor Echavarría describió por primera vez una variante de la hemoglobina H en una familia colombiana

y fue autor de interesantes anotaciones antropológicas sobre hemoglobinas anormales. Así mismo, publicó artículos sobre hemoglobina M, afibrinogenemia y dengue hemorrágico. En 1954, reportó por primera vez en *Antioquia Médica* un caso de anemia de células falciformes. Además de su prominencia en el campo de la hematología, el doctor Echavarría fue uno de los mayores expertos colombianos en orquídeas.

Pocos minutos antes de iniciar esta conferencia, me enteré de la triste noticia de su fallecimiento en Medellín hace unos pocos días.

El doctor Alberto Restrepo Mesa se entrenó en Saint Louis (Missouri), con el doctor Karl V. Moore, y, desde 1956, ha contribuido de manera substancial con el progreso de la hematología colombiana. Ha estudiado aspectos clínicos y de laboratorio de las anemias ferropénicas, las esferocitosis, la anemia perniciosa y diversas enfermedades hemolíticas. Colaboró con el doctor Adel Yunis de la Universidad de Miami en estudios sobre la anemia aplásica por cloramfenicol y documentó por primera vez en Colombia la resistencia del *Plasmodium falciparum* a la cloroquina. Practicó con éxito un trasplante de médula ósea, en 1976, entre dos hermanas gemelas homocigotas, una de ellas afectada por hemoglobinuria paroxística nocturna. Muy probablemente fue este el primer trasplante exitoso de médula ósea realizado en América Latina. El doctor Restrepo identificó la única hemoglobina anormal que lleva el nombre de una ciudad colombiana: la hemoglobina J-Medellín.

El doctor Miguel Escobar se graduó como médico en la Facultad de Medicina de la Universidad del Valle y fue *fellow* en hematología (1960-1962) en el Presbyterian St. Luke's Hospital de Chicago. Es profesor titular de la escuela de medicina de la Universidad Libre de Cali desde 1984, fue creador de la Fundación del Niño Leucémico y hematólogo de los Seguros Sociales (1963-1984). Su principal interés en el campo de la hematología ha sido el tratamiento de la leucemia aguda infantil.

Limitaciones de tiempo nos obligan a suspender aquí este relato de lo que ha sido el desarrollo de la hematología en Colombia. Pido excusas por no incluir en

este esbozo preliminar de la historia de la hematología en nuestro país a varios colegas también fundadores de nuestra Sociedad. Tampoco he mencionado, por los mismos motivos de falta de tiempo, a las decenas de jóvenes hematólogos que han continuado nuestra labor. Ojalá que alguno de ellos complete y amplíe dentro de algunos años este boceto preliminar de la historia de la hematología en nuestro país.

Aquí hemos visto cómo en pocas décadas (1938-1993) la hematología ha tenido un importante desarrollo en Colombia. Se ha recorrido un gran trecho desde las descripciones de finales del siglo XIX sobre la anemia tropical hasta el presente cuando en todos los grandes centros urbanos del país y en un buen número de ciudades intermedias, hematólogos de las nuevas generaciones diagnostican y tratan muy adecuadamente las enfermedades hematológicas que afligen a nuestros compatriotas, exigen varios programas de entrenamiento conjunto en hematología y oncología, y podemos estar seguros de que el progreso de nuestra especialidad no se detendrá y continuará paralelamente con el avance científico, económico y social de nuestro país.

Confío en que estos recuerdos y comentarios que he tratado de compartir con ustedes y que demuestran el lento pero sostenido avance de nuestra medicina sean un antídoto eficaz contra el pesimismo que a veces nos invade; ojalá también nos sirva para recordar que ni la medicina ni la hematología comenzaron el día que recibimos nuestro grado de médicos o iniciamos el ejercicio de nuestra especialidad. Infinidad de colegas de generaciones anteriores a la nuestra, en condiciones adversas y primitivas, aislados y con mínimos recursos, construyeron poco a poco el edificio incompleto pero enormemente respetable de lo que es hoy en día la medicina colombiana.

Recordemos que somos únicamente un eslabón transitorio en esta cadena interminable que une el pasado con el futuro, y continuemos aportando diariamente nuestra pequeña cuota de esfuerzo y de buena voluntad. Mil gracias".

Tumor de células de Merkel

Merkel cell tumor

► John Jairo Franco^{1,2}, Diana Karina Tobón², Freddy Galvis^{3,4}

¹Grupo Oncología Clínica, Oncólogos Asociados de Imbanaco (Cali, Colombia).

²Profesor asociado, Departamento de Medicina Interna, Universidad del Valle (Cali, Colombia).

³Médico Servicio Social Obligatorio, Oncólogos Asociados de Imbanaco (Cali, Colombia).

⁴Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna, Universidad del Valle (Cali, Colombia).

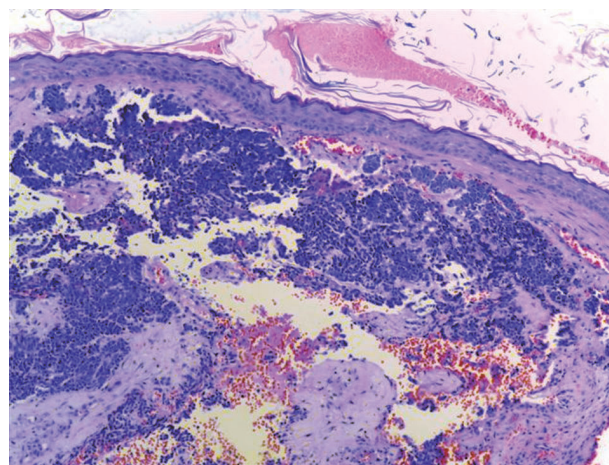
Se presentan los hallazgos clínicos e histopatológicos de una mujer de 74 años, natural del Cairo (Valle, Colombia) y procedente de Palmira (Valle, Colombia), con antecedente de taquicardia paroxística; fue evaluada por el grupo de oncología el 27 de febrero del 2012 por un cuadro clínico de cuatro meses de evolución consistente en la aparición de



Figura 1. Lesión tumoral en la región cigomática derecha.

una masa ulcerada en la región cigomática derecha, de crecimiento progresivo, asociada a telangiectasia y prurito intenso.

Durante la exploración clínica, se apreció una neoplasia con bordes menores a un centímetro próximos a la región orbital derecha. La tumoración presentaba una distribución granular, exofítica, ulcerada y con necrosis (figura 1). No se documentaron adenopatías anormales en los territorios evaluables. Se realizó una biopsia que reportó inicialmente un tumor de células pequeñas con alto grado de malignidad. El estudio de inmunohistoquímica evaluó la expresión de BCL2, TDT, CD7, cromogranina, enolasa neuronal específica (ENE), Ck7, Ck20, EMA, AE1/AE3, sinaptofisina, CD30, ciclina, CD10, CD79, LCA, CD20, Bcl6, CD4, CD23 y CD79.



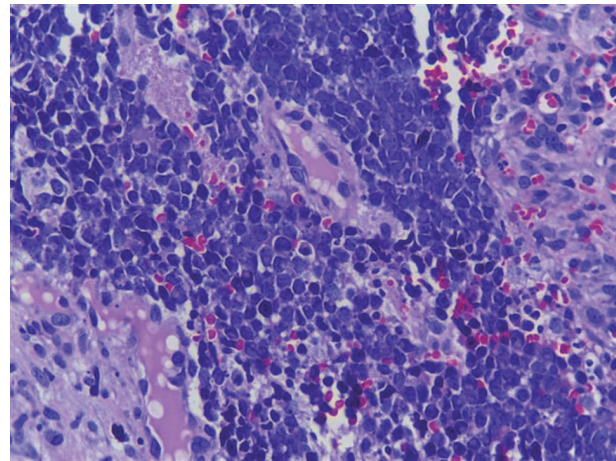
Fuente: cortesía Consuelo Santamaría, MD, Departamento de Patología, Centro Médico Imbanaco (Cali, Colombia).

Figura 2. Carcinoma de células de Merkel (hematoxilina y eosina). Lesión de células pequeñas y azules dispuestas en nidos sólidos y en hileras sin reacción estromal.

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: John Jairo Franco, MD. Grupo Oncología Clínica, Oncólogos Asociados de Imbanaco (Cali, Colombia). Carrera 38A N° 5A-76 Piso 2 (Cali, Colombia). Teléfono: 312 757 0368. Correo electrónico: johnjairofranco1957@hotmail.com
 Fecha de recepción: 15 de febrero del 2012. Fecha de aprobación: 14 de marzo del 2012.
 Declaración de conflictos de interés: Ninguno.

Los resultados fueron equívocos sin poder lograr un diagnóstico conclusivo, por lo que se recomendó tomar una nueva biopsia más estudios complementarios. En la segunda evaluación, se observó piel de espesor parcial hasta la dermis reticular, con una lesión tumoral de células pequeñas y azules, dispuestas en nidos sólidos y en hileras sin reacción estromal (figura 2). Estas células expresaron citoqueratina 20 (citoplasmático y paranuclear) en pequeños glóbulos y ENE intensamente. También se encontró positividad para neurofilamentos y ausencia de reactividad para BERP4, CD45, CD20 y cromogranina (figura 3). El índice de proliferación celular medido por el Ki-67 fue del 80% y el diagnóstico final correspondió con un carcinoma de células de Merkel.



Fuente: cortesía Consuelo Santamaría, MD, Departamento de Patología, Centro Médico Imbanaco (Cali, Colombia).

Figura 3. Positividad para citoqueratina 20 intracitoplasmática y paranuclear.

Genotipificación del carcinoma de pulmón: del laboratorio al paciente

Genotyping lung adenocarcinoma: from bench to bedside

► Andrés Felipe Cardona^{1,2}, Hernán Carranza^{1,2}, Luis Gerardo García-Herreros³, Julio César Granada³, Carlos Vargas^{1,2}, Jorge Miguel Otero^{1,2}, Silvia Serrano², July Katherine Rodríguez², Diana Torres^{2,4}, Noemí Reguart⁵

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

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

³Departamento de Cirugía, Sección Cirugía de Tórax, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

⁴Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana (Bogotá, Colombia).

⁵Departamento de Oncología Médica, Sección Oncología Torácica, Hospital Clínico y Provincial de Barcelona (Barcelona, España).

Resumen

El cáncer de pulmón que presenta mutaciones en el receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR) responde a inhibidores de tirosina quinasa; no obstante, siempre se documenta resistencia a estos medicamentos. Casi todos los tumores que exhiben tolerancia a los inhibidores blanco dirigidos conservan sus mutaciones activadoras originales, y algunos presentan mecanismos adquiridos, incluyendo la mutación T790M o la amplificación del gen MET. Algunos tumores resistentes demuestran inesperados cambios genéticos, entre ellos la amplificación del EGFR y mutaciones en el PI3KCA, mientras que otros progresan a través de la transición epitelio-mesenquimal. En la actualidad, desconocemos cuál es el mejor tratamiento para esta población, aunque varios autores han reportado el uso de los inhibidores reversibles más quimioterapia, quimioterapia sola, radioterapia o cirugía. Otros han observado respuestas tras la reexposición al gefitinib/erlotinib en pacientes previamente respondedores a estos compuestos. A continuación, se reporta el caso de un paciente que se benefició de estos dos enfoques.

Palabras clave: cáncer de pulmón de célula no pequeña, mutación en el EGFR, resistencia, erlotinib, gefitinib.

Abstract

Lung cancer harboring mutations in the epidermal growth factor receptor (EGFR) respond to tyrosine kinase inhibitors, but drug resistance invariably emerges. Almost all drug-resistant tumors retained their original activating EGFR mutations, and some acquired known mechanisms of resistance including the EGFR T790M mutation or MET gene amplification. Some resistant cancers showed unexpected genetic changes including EGFR amplification and mutations in the PI3KCA gene, where as others underwent a pronounced epithelial-to-mesenchymal transition. Currently we do not know which is the best treatment for this population so several authors reported the use of EGFR inhibitors plus chemotherapy, chemotherapy alone, radiotherapy or surgery. Some have seen responses with a rechallenge of gefitinib/erlotinib in patients previously responding to these compounds. Here, we report a case that benefited from both these approaches.

Key words: non-small cell lung cancer, EGFR mutation, resistance, erlotinib, gefitinib.

Introducción

El cáncer de pulmón es la neoplasia más frecuente a nivel mundial desde 1985, representa el 12.4% de todos los casos incidentes y la primera causa de muerte por la enfermedad desde el 2002. Cerca del 49% de las defunciones por esta entidad ocurre en los países en vía de desarrollo, donde su tratamiento repercute en el presupuesto global para el manejo de la enfermedad en

cerca del 16%¹. La letalidad de la patología se ve reflejada en la supervivencia global (SG) a cinco años, que en los Estados Unidos es del 15%, en Europa del 10% y en los países económicamente deprimidos del 8.9%². Estos datos reflejan la limitación del tratamiento a lo largo de las últimas dos décadas, hecho que se ha modificado tras la introducción de la genotipificación y de nuevas alternativas terapéuticas dirigidas o no contra blancos moleculares bien reconocidos; no obstante, persiste la

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). Calle 119 No 7-75. **Teléfono:** (+571) 603 0303 ext. 5227.

Fecha de recepción: 10 de marzo del 2010. **Fecha de aprobación:** 1 de abril del 2012.

Declaración de conflictos de interés: Carlos Alberto Vargas trabaja como asesor externo de productos Roche S.A. y Andrés Felipe Cardona recibió en el pasado un estipendio de laboratorios Pfizer S.A., Roche S.A. y Boehringer Ingelheim.

preocupación alrededor del beneficio potencial de estos tratamientos debido a su relación costo-beneficio y a la elevada influencia sobre el transfondo económico en salud, en especial, si se añade el valor de las pruebas moleculares que se requieren en la actualidad³.

Hoy tenemos claridad sobre el comportamiento de la enfermedad dependiente del origen étnico. La frecuencia de las mutaciones en el EGFR oscila alrededor del 15% para Norteamérica y del 40% para Asia⁴. Sin embargo, la distribución no homogénea de las razas en nuestro entorno ha permitido encontrar una proporción que supera el 30%⁵. Arrieta y colaboradores analizaron las alteraciones genómicas de 1.150 casos provenientes de Argentina, Colombia, Perú y México, encontrando que las mutaciones en este gen se asocian de forma independiente con el diagnóstico de adenocarcinoma, con la presentación tardía de la enfermedad y con la ausencia de exposición al humo por combustión del tabaco. La información obtenida de 56 pacientes mutados tratados con erlotinib o gefitinib (primera o segunda línea) demostró una tasa de respuesta completa del 7.1%, parcial del 55.4% y enfermedad estable en el 37.5% de los casos, con una supervivencia libre de progresión (SLP) y SG de 15.1 y 16.4 meses, respectivamente⁵.

Al menos seis estudios clínicos con diversas poblaciones han evaluado la utilidad de los inhibidores de tirosina quinasa reversibles como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma de pulmón portadores de las mutaciones activadoras del EGFR. Recientemente, Bria y colaboradores agruparon cinco de ellos, incluyendo más de 800 pacientes expuestos al inhibidor *versus* el tratamiento convencional con quimioterapia usando como base algún platino. Los medicamentos blanco dirigidos incrementaron significativamente la SLP (HR 0.45, IC95% 0.36-0.58; $p = 0.0001$) y la tasa de respuesta global (TRG) (HR 2.08, IC95% 1.75-2.46; $p < 0.0001$)⁶. A pesar de esto, la progresión de la enfermedad ocurre tarde o temprano, con un patrón genotípico y fenotípico divergente que hace que la entidad pueda ser manipulada con algunas combinaciones novedosas o con quimioterapia. Hace poco, Goldberg y colaboradores mostraron los resultados obtenidos a partir de la revisión institucional del Massachusetts General Hospital para obtener las tasas de respuesta, la SLP y SG en pacientes con mutaciones del EGFR tratados con quimioterapia y erlotinib o

quimioterapia sola tras presentar resistencia adquirida. Setenta y ocho pacientes fueron elegibles (34 que recibieron quimioterapia y erlotinib, y 44 quimioterapia sola) tras recibir algún inhibidor reversible por 15 meses (rango 4-51). La tasa de respuesta fue evaluable en 57 pacientes, siendo mayor para la combinación *versus* la quimioterapia sola (41% vs. 18%; OR 0.31, IC95% 0.09-1.04; $p = 0.08$). La diferencia entre las dos intervenciones fue estadísticamente positiva cuando la respuesta se ajustó según el tipo de quimioterapia utilizada y el tiempo desde la falla a la terapia blanco; no obstante, la mediana para la SLP fue 4.4 meses *versus* 4.2 meses en el segmento tratado con quimioterapia más erlotinib y con algún agente citotóxico solo, respectivamente (HR 0.84, IC95% 0.52-1.38; $p = 0.5$). No se encontraron diferencias respecto de la SG y los hallazgos de la serie confirmaron la evaluación previa del Grupo Español de Cáncer de Pulmón que documentó un incremento sustancial en la respuesta con la combinación del erlotinib más la quimioterapia en pacientes mutados previamente expuestos al inhibidor^{7,8}.

Pocos reportes han mencionado la utilidad de la reinducción con medicamentos dirigidos contra el EGFR después de lograr una respuesta inicial a estos. A continuación, se describe el caso de un paciente portador de la delección del exón 19 del EGFR tratado con un inhibidor reversible, además de varias terapias no convencionales después de la progresión y de una reinducción exitosa con erlotinib al documentar extensión pulmonar y al sistema nervioso central (SNC). Posteriormente, se exploran diversas posibilidades de tratamiento en los mutados progresores.

Descripción del caso

Se trata de un hombre de 65 años, sin antecedentes relevantes ni sintomatología previa, diagnosticado en el 2001 de un adenocarcinoma bronquioloalveolar ante la evidencia de múltiples nódulos distribuidos de forma aleatoria en ambos parénquimas pulmonares. Inició tratamiento de primera línea con cisplatino y docetaxel, documentando estabilidad de la enfermedad tras seis ciclos, momento en el cual se ofreció continuar en mantenimiento con el taxano, completando cinco series adicionales, que suspendió estando en enfermedad estable por fatiga limitante. Se mantuvo en respuesta durante 7.2 meses cuando

se encontró progresión pulmonar multifocal, evento por el que recibió reinducción con carboplatino más gemcitabina (seis ciclos) con estabilización de las lesiones de patrón alveolar que comprometían especialmente las bases pulmonares. En diciembre del 2002, se evidenció extensión tumoral parahiliar izquierda, por lo que ingresó en un experimento clínico fase II diseñado para probar la eficacia y seguridad de la monoterapia con irinotecan en pacientes que hubieran recibido dos o más líneas de quimioterapia previa. Inicialmente, se halló respuesta asociada a la presencia del polimorfismo UGT1A1*6 y posterior progresión visceral limitada al espacio pleuropulmonar (intervalo libre de progresión de 6.7 meses). Estando en buen estado funcional sin dependencia al oxígeno y con mínima tos productiva, se decidió iniciar tratamiento con gefitinib, que recibió hasta diciembre del 2005, logrando respuesta parcial máxima mantenida (intervalo libre de progresión mayor a 24 meses). Durante este período y de forma retrospectiva, se decidió analizar el perfil mutacional para el EGFR, encontrando una delección de 12 Pb en el exón 19. Después del beneficio obtenido, presentó deterioro clínico asociado a desorientación temporal, afectación cognitiva y pérdida parcial de la memoria temprana. Se realizó una resonancia cerebral contrastada que mostró varias lesiones cortico-subcorticales a nivel frontal, temporal y parietal en ambos hemisferios cerebrales. También se llevó a cabo un PET/TAC, que demostró múltiples lesiones pulmonares localizadas en el segmento superior del lóbulo inferior con tamaño, morfología y densidad variada acompañados de micronódulos satélites aislados. Dichas lesiones presentaban baja actividad metabólica (SUV máximo menor de 2.5 g/ml). Por los hallazgos, se administró radioterapia holocraneal y recibió nuevamente carboplatino más docetaxel, con mejoría de los cambios del parénquima pulmonar y progresión cerebral (seis ciclos), que finalizó en junio del 2006. En serie, se administraron 11 ciclos de pemetrexed con beneficio clínico global y respuesta parcial, que mantuvo hasta junio del 2007. Ante el aumento de la disnea asociada a mayor compromiso pleural izquierdo y pulmonar biapical, se reincluyó un inhibidor reversible del EGFR (erlotinib), alcanzando respuesta completa cerebral y parcial visceral, la cual se mantuvo hasta diciembre del 2009 (intervalo libre de progresión de 30 meses).

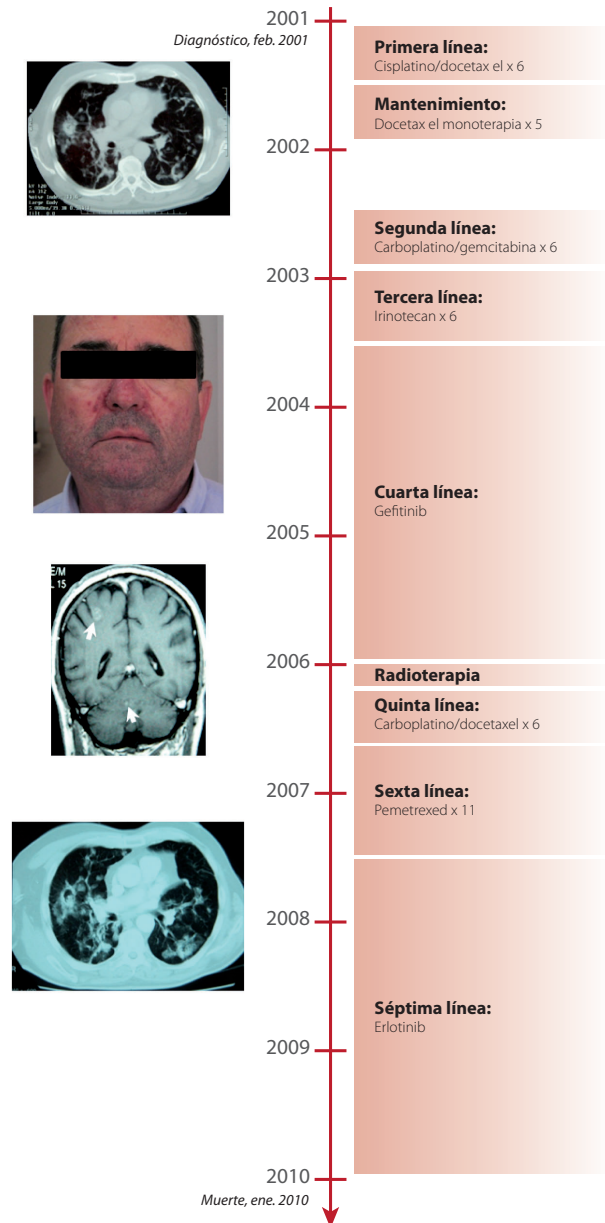


Figura 1. Evolución del tratamiento en el paciente en estudio.

El paciente fallece en enero del 2010 debido a múltiples complicaciones respiratorias, con la enfermedad limitada al tórax y al SNC. La figura 1 resume la prolongada supervivencia y las diversas intervenciones terapéuticas que permitieron contener la progresión de la enfermedad a lo largo de una década.

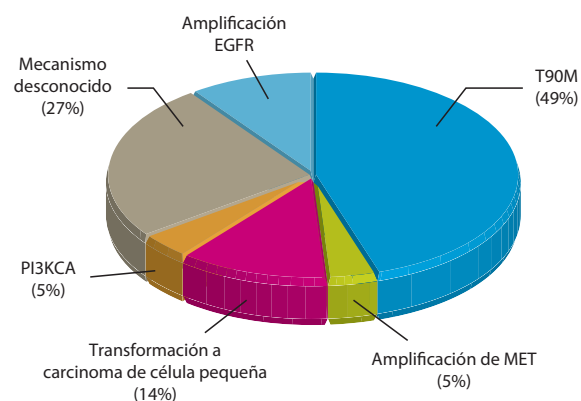
Discusión

Desde 1970, Enchev describió la consonancia diagnóstica entre el carcinoma bronquioloalveolar (conocido en la actualidad como lepidico) de pulmón y

la adenomatosis de la oveja, inducida por el retrovirus Jaagsiekte^{9,10}. Diversos estudios de la patología animal han contemplado su origen y evolución en la expresión anormal de p21, al igual que alteraciones en el complejo proteico de origen tisular (TAPC); hipótesis más osadas han incluido alteraciones nutricionales que contemplan la depleción de selenio como génesis¹¹⁻¹³. En la actualidad, reconocemos que los tumores de patrón lepidico tienen una mayor posibilidad de presentar mutaciones del EGFR, LKB1 y KRAS¹⁴.

En la subpoblación de sujetos portadores del EGFR, se ha encontrado una elevada tasa de respuesta y SLP con el uso de la quimioterapia convencional, al igual que con los inhibidores del EGFR¹⁵. Mok y colaboradores demostraron que la reducción del riesgo de progresión en los pacientes con mutaciones del EGFR fue superior con el uso de gefitinib *versus* carboplatino/paclitaxel (HR 0.48, IC95% 0.36-0.64; $p < 0.001$). Sin embargo, en nuestro caso el tiempo libre de extensión de la neoplasia superó los términos descritos originalmente para los mutados que reciben quimioterapia o tratamientos dirigidos, hallazgo que puede explicarse por la presencia de una deleción del exón 19, así como por la posible presentación de bajos niveles de expresión de BCRA^{16,17}. El 100% de los pacientes con mutaciones del EGFR expuestos a inhibidores reversibles progresan presentando modificaciones fenotípicas y genotípicas bien estudiadas y descritas; Sequist y colaboradores describieron recientemente las cualidades de 37 muestras pareadas pre y postratamiento, explorando sus alteraciones genéticas con el uso de una plataforma de Multiplex PCR (Snapshot) y FISH. Las alteraciones más significativas fueron la presentación de la mutación T790M (49%), la amplificación del MET (5%), la ganancia de mutaciones en el PI3KCA (5%) y la amplificación del EGFR (8%)¹⁸. También se encontraron mutaciones de significado incierto en la β -catenina (5%), y, sorprendentemente, el 14% tuvo cambios histológicos a favor de un carcinoma de célula pequeña que mantuvieron las mutaciones de sensibilidad en la sección L858R. Además, se documentó transición epitelio-mesénquimal (pérdida de E-caderina y ganancia bimentina) más un 41% de muestras sin ninguna alteración.

La figura 2 contiene las alteraciones dominantes en los adenocarcinomas mutados del EGFR llevados a rebiopsia y estudio después de la progresión.



Fuente: reproducido con autorización de Sequist LV y colaboradores (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;3(75):75ra26).

Figura 2. Características genotípicas de los mutados progresores al momento de la rebiopsia.

Siguiendo la complejidad de las intervenciones en este caso, lo que para muchos parece ilógico, para otros ha sido el sustento de experimentos clínicos que podrían responder vacíos en nuestra práctica clínica regular. En el 2009, Smit y colaboradores publicaron los resultados del estudio NVALT7, que intentó determinar la definición de sensibilidad del platino en pacientes con carcinoma de pulmón de célula no pequeña buscando la posibilidad de realizar reinducción. El experimento comparó el uso de pemetrexed solo *versus* pemetrexed más carboplatino en 240 pacientes, que, después de una mediana de seguimiento de 14.7 meses, mostraron que la adición del carboplatino mejoró la tasa de respuesta (6% vs. 17% para el pemetrexed y el pemetrexed/carboplatino, respectivamente; $p = 0.008$) y la SLP (2.8 vs. 4.2 meses, respectivamente; HR 0.67, IC95% 0.51-0.89; $p = 0.005$). Este beneficio no se trasladó a la SG (7.6 vs. 8.0 meses, HR 0.85, IC95% 0.63-1.2; $p = NS$)¹⁹. A pesar del hallazgo, los autores propusieron que un intervalo mayor o igual a tres meses desde la primera intervención, incluyendo un platino, podría considerarse como sensible al medicamento y candidato para la reintervención. El análisis multivariado nos enseñó que un intervalo libre de progresión luego de la primera línea superior a seis meses se correlacionó con una mejor SG ($p = 0.001$), con un mejor estado funcional ($p = 0.001$) y con la histología no escamosa ($p = 0.02$)¹⁹. Varios estudios fase II adicionales han encontrado datos similares, entre ellos el de Georgoulas, que reclutó 147 pacientes tratados con cisplatino o cisplatino más irinotecan después de superar una primera línea

con platino más gemcitabina o algún taxano. El estudio documentó una mayor tasa de respuesta (22% vs. 7% para el cisplatino más el irinotecan y el cisplatino; $p = 0.002$) sin modificar la SG²⁰.

Nótese que nuestro paciente tuvo dos períodos de reinducción con carboplatino, logrando beneficios, lo que contribuyó a mantener la supervivencia incluso antes del gefitinib. Uno de los aspectos interesantes es el uso del irinotecan como parte de las intervenciones regulares en pacientes con carcinoma de pulmón de célula no pequeña. Al menos dos estudios fase III de grandes dimensiones han incluido este agente en pacientes con enfermedad localmente avanzada y avanzada^{21,22}, y Han determinó que el genotipo UGT1A1*6 se encuentra asociado con la glucoronización del irinotecan, su toxicidad y beneficio potencial²³.

En el pasado, Cho encontró una tasa de respuesta del 28% para pacientes tratados con erlotinib después de progresión al gefitinib²⁴. De forma similar, Yokouchi determinó una tasa de control de enfermedad del 77% y una SLP de 13.8 meses luego del reuso del gefitinib en pacientes que demostraron sensibilidad primaria sin genotipificación específica. Para nuestro ejemplo, el intervalo entre el uso de los dos inhibidores de tirosina quinasa superó el año, encontrando un claro beneficio para el erlotinib, hallazgo que muestra ausencia de resistencia cruzada independiente a la presentación de la mutación T790M^{25,26}.

En el 2012, Heon y colaboradores expusieron los datos de la reinducción con inhibidores de tirosina quinasa después de un intervalo libre de estos en pacientes con mutaciones del EGFR que presentaban resistencia adquirida. La tasa de control de enfermedad luego de la reintroducción fue del 79% (por al menos un mes) y la mediana para la SLP fue de 4.4 meses (IC95% 3.0-6.7). Al menos dos estudios valoraron la continuidad del erlotinib tras la realización de radioterapia en pacientes con enfermedad oligoprogresiva, obteniendo una SLP

de 10.9 meses cuando el compromiso estuvo circunscrito al sistema nervioso central y de 9.6 meses si hubo afectación visceral; a su vez, 18 pacientes tratados en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center con resección quirúrgica o radiación obtuvieron una mediana de SLP, manteniendo el inhibidor de tirosina quinasa después de la intervención local de 10 meses (IC95% 4-no alcanzada), además de un tiempo a la progresión con requerimiento de la introducción de un nuevo agente sistémico de 22 meses (IC95% 6-30)²⁷⁻²⁹.

Aún está por verse la evolución de los inhibidores no reversibles en pacientes con mutaciones del EGFR; la información de la combinación del afatinib más el cetuximab en pacientes con y sin la mutación T790M demostró una elevada tasa de control de la enfermedad (36%)³⁰. Datos similares podrán ser obtenidos para el dacomitinib en un futuro cercano.

Conclusiones

El presente reporte de caso demuestra la importancia creciente de la genotipificación en pacientes con carcinoma de pulmón de célula no pequeña, evidenciando el uso de recursos no convencionales, como la reinducción con los derivados del platino, realidad susceptible de exploración en sujetos con defectos de reparación del ADN. De igual forma, la introducción de agentes como el irinotecan y el tratamiento secuencial con los inhibidores de tirosina quinasa. Todavía no hay información suficiente para definir si es mejor continuar con el erlotinib o gefitinib tras la progresión, siendo probable que esta intervención beneficie a los pacientes con enfermedad oligometastásica que presentan una lenta evolución. Por el contrario, aquellos con enfermedades más agresivas requerirán la rotación a la quimioterapia o la suma de esta al inhibidor base. Hoy en día, es una realidad tangible la supervivencia prolongada de los pacientes con una enfermedad que antes era rápidamente letal.

Referencias

1. Behera D. Managing lung cancer in developing countries: difficulties and solutions. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2006;48(4):243-4.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(2):74-108.
3. Pal SK, Mittal B. Fight against cancer in countries with limited resources: the post-genomic era scenario. *Asian Pac J Cancer Prev* 2004;5(3):328-33.
4. Travis WD. Pathology of lung cancer. *Clin Chest Med.* 2011;32(4):669-92.
5. Arrieta O, Cardona AF, Federico Bramuglia G, Gallo A, Campos-Parra AD, Serrano S, et al. Genotyping non-small cell lung cancer (NSCLC) in Latin America. *J Thorac Oncol.* 2011;6(11):1955-9.
6. Bria E, Milella M, Cuppone F, Novello S, Ceribelli A, Vaccaro V, et al. Outcome of advanced NSCLC patients harboring sensitizing

- EGFR mutations randomized to EGFR tyrosine kinase inhibitors or chemotherapy as first-line treatment: a meta-analysis. *Ann Oncol.* 2011;22(10):2277-85.
7. Goldberg SB. Chemotherapy with erlotinib or chemotherapy alone in advanced NSCLC with acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKI). *J Clin Oncol.* 2012;30 (suppl; abstr 7524).
 8. Cardona AF, Moran T, Reguart N, Porta R, Queralt C, Cardenal E, et al. Characteristics and outcomes of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) carrying epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations who progress after initial erlotinib (E) response. *J Clin Oncol.* 2009;27:15s (suppl; abstr 8064).
 9. Enchev S. Bronchoalveolar cancer or pulmonary adenomatosis (Jaagsiekte) of sheep. *Neoplasma.* 1970;17(4):415-25.
 10. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2011;6(2):244-85.
 11. Livneh O, Hod I, Yegana Y, Mashiah A, Ben-Menahem N, Ron A, et al. Sheep bronchoalveolar carcinoma: tissue associated protein complex (TAPC) in normal lung tissue and in the tumor differed quantitatively. *Cancer Detect Prev.* 1988;11(3-6):287-96.
 12. Meyers FJ, Madewell BR, Gumerlock PH, DeMartini JC. ras p21 expression in ovine pulmonary carcinoma. *Vet Immunol Immunopathol.* 1989;23(3-4):279-91.
 13. Humann-Ziehank E, Wolf P, Renko K, Schomburg L, Ludwig Bruegmann M, Andreae A, et al. Ovine pulmonary adenocarcinoma as an animal model of progressive lung cancer and the impact of nutritional selenium supply. *J Trace Elem Med Biol.* 2011;25 Suppl 1:S30-4.
 14. Kitamura H, Okudela K. Bronchioalveolar neoplasia. *Int J Clin Exp Pathol* 2010;4(1):97-9.
 15. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361(10):947-57.
 16. 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):958-67.
 17. 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):1160-8.
 18. 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;3(75):75ra26.
 19. Smit EF, Burgers SA, Biesma B, Smit HJ, Eppinga P, Dingemans AM, et al. Randomized phase II and pharmacogenetic study of pemetrexed compared with pemetrexed plus carboplatin in pretreated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(12):2038-45.
 20. Georgoulas V, Agelidou A, Syrigos K, Rapti A, Agelidou M, Nikolakopoulos J, et al. Second-line treatment with irinotecan plus cisplatin vs cisplatin of patients with advanced non-small-cell lung cancer pretreated with taxanes and gemcitabine: a multicenter randomised phase II study. *Br J Cancer.* 2005;93(7):763-9.
 21. Yamamoto N, Nakagawa K, Nishimura Y, Tsujino K, Satouchi M, Kudo S, et al. Phase III study comparing second- and third-generation regimens with concurrent thoracic radiotherapy in patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group WJTOG0105. *J Clin Oncol.* 2010;28(23):3739-45.
 22. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol.* 2007;18(2):317-23.
 23. Han JY, Lim HS, Shin ES, Yoo YK, Park YH, Lee JE, et al. Comprehensive analysis of UGT1A polymorphisms predictive for pharmacokinetics and treatment outcome in patients with non-small-cell lung cancer treated with irinotecan and cisplatin. *J Clin Oncol.* 2006;24(15):2237-44.
 24. Cho BC, Im CK, Park MS, Kim SK, Chang J, Park JP, et al. Phase II study of erlotinib in advanced non-small-cell lung cancer after failure of gefitinib. *J Clin Oncol.* 2007;25(18):2528-33.
 25. Yokouchi H, Yamazaki K, Kinoshita I, Konishi J, Asahina H, Sukoh N, et al. Clinical benefit of readministration of gefitinib for initial gefitinib-responders with non-small cell lung cancer. *BMC Cancer.* 2007;7:51.
 26. Wong AS, Seto KY, Chin TM, Soo RA. Lung cancer response to gefitinib, then erlotinib, then gefitinib again. *J Thorac Oncol.* 2008;3(9):1077-8.
 27. Heon S, Nishino M, Goldberg SB, Porter J, Sequist LV, Jackman DM, et al. Response to EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI) retreatment after a drug-free interval in EGFR-mutant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with acquired resistance. *J Clin Oncol.* 2012;30 (suppl; abstr 7525).
 28. Weickhardt AJ, Scheier B, Burke JM, Gan G, Doebele RC, Bunn PA, et al. Continuation of EGFR/ALK inhibition after local therapy of oligoprogressive disease in EGFR mutant (Mt) and ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol.* 2012;30 (suppl; abstr 7526).
 29. Yu HA, Sima CS, Cruz AED, Varghese AM, Pietanza MC, Azzoli CG, et al. Local therapy as a treatment strategy in EGFR-mutant advanced lung cancers that have developed acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol.* 2012;30 (suppl; abstr 7527).
 30. Janjigian YY, Groen HJ, Horn L, Smit EF, Fu Y, Wang F, et al. Activity and tolerability of afatinib (BIBW 2992) and cetuximab in NSCLC patients with acquired resistance to erlotinib or gefitinib. *J Clin Oncol.* 2011;29 (suppl; abstr 7525).

Indicaciones de los medicamentos POS según el Invima: Macondo conquista a Colombia

Apreciado señor:

La comunidad oncológica colombiana ha recibido en pasados meses una comunicación de las diferentes EPS en la que se exige el cumplimiento del Acuerdo 29 del 2011 de la Comisión de Regulación en Salud (CRES). El Acuerdo 29 consigna en el artículo 29, parágrafo 6: **“Los principios activos y medicamentos incluidos en el plan obligatorio de salud deben ser empleados estrictamente en las indicaciones consignadas en el registro sanitario expedido por el Invima a la fecha de entrada en vigencia del presente acuerdo”**¹. Al evaluar los registros Invima de los medicamentos del plan obligatorio de salud (POS), nos encontramos con que las indicaciones consignadas para la mayoría de los medicamentos del listado no incluyen muchas de las convencionales y rutinarias del ejercicio oncológico contemporáneo (ver tabla). Es decir, las indicaciones actuales de estos medicamentos han evolucionado a través del tiempo y han sido incorporadas en nuevos escenarios clínicos que el Invima no ha actualizado.

Creo que es seguro especular que el Invima no ha recibido solicitud de inclusión de nuevas indicaciones para los medicamentos del POS porque tradicionalmente se ha dado libertad a los oncólogos y hematólogos colombianos para el libre uso de ellos una vez se incorporan en el listado básico, aun en situaciones off-label. Además, la mayoría de estos medicamentos son relativamente antiguos –con la consecuente pérdida de la protección de patente (si tal cosa existe en Colombia)– y no tienen doliente en la industria farmacéutica, ya que no hay incentivos para su promoción por parte de quienes fueron en su momento innovadores. La autonomía médica para el uso de los medicamentos del POS llega a su fin con el Acuerdo 29 del 2011.

La consecuencia directa de la aplicación del parágrafo 6 del Acuerdo 29 del 2011 de la CRES tiene implicaciones aterradoras para los pacientes con cáncer en Colombia, como se puede apreciar en la tabla, puesto que muchas de las drogas esenciales para el tratamiento curativo

y paliativo del cáncer y enfermedades hematológicas simplemente no pueden ser utilizadas en el territorio nacional gracias a sus disposiciones. En la tabla, se consignan las indicaciones en 32 enfermedades neoplásicas malignas de una selección de 17 medicamentos anti-neoplásicos incluidos en el POS. Se considera que estos medicamentos tendrían 151 indicaciones generales de acuerdo con las guías de la National Comprehensive Cancer Network³. Los registros Invima tan solo contienen 52 (34%). Las demás indicaciones son necesarias desde el punto de vista médico, y simultáneamente off-label, conforme con el Acuerdo en cuestión.

La aplicación del parágrafo 6 propicia situaciones tan aberrantes como cáncer de pulmón sin uso de cisplatino, cáncer de mama sin ciclofosfamida ni metotrexate, fluorouracilo restringido a uso paliativo exclusivo y sin modulación con folinato de calcio, entre otras. La aplicación de la disposición en cuestión significa también que en el listado del POS no hay ningún medicamento para tratar pacientes con cáncer de cabeza y cuello, timoma, cáncer de vesícula, cáncer de vías biliares, cáncer de la ampolla de Vater, hepatocarcinoma, cánceres uroteliales que no sean de vejiga, carcinomatosis peritoneal primaria, tumores germinales de ovario, mesotelioma, tumores de glándulas salivares, glioblastoma, carcinoma metastásico de primario desconocido, entre otros. ¿Qué pasa con un cáncer renal que no sea de células claras y que puede y debe ser tratado con otros agentes?, ¿o del melanoma que expresa c-Kit, que podría beneficiarse del imatinib?

El Acuerdo 29 del 2011 es también vinculante para el Fondo de Solidaridad y Garantía (Fosyga). Su aplicación significaría que pacientes con cáncer de cabeza y cuello candidatos a quimiorradioterapia se verían forzados a ser tratados con cetuximab, medicamento no POS, debido a que el cisplatino no tiene indicación Invima. El cisplatino está incluido en el POS, es de bajo costo y de eficacia probada en esta indicación. Las consecuencias económicas que se derivan de esta y otras similares son incalculables.

Tabla 1. Indicaciones según el Invima (S) y de uso común (R y N) de 17 medicamentos oncológicos seleccionados del POS en 28 neoplasias malignas

	Cáncer de cabeza y cuello	Cáncer de pulmón	Mesotelioma	Carcinoma de mama	Carcinoma de esófago	Carcinoma de estómago	Carcinoma de páncreas y ampolla de Vater	Carcinoma de vesícula	Carcinoma de vías biliares	Hepatocarcinoma	Carcinoma de intestino delgado	Carcinoma de colon y recto	Cáncer de ano	GIST
Capecitabina*				S	R	R							S	
Carboplatino**	N	N		N										
Ciclofosfamida***				N										
Cisplatino	N	N	N	N	N	N	N	N	N					N
Doxorrubicina		S		S	N	S								
Etopósido		S												
Fluorouracilo****				R	N	R	R	N	N		N	R	N	
Folinato de calcio				N	N	N	N	N	N		N	N	N	
Gemcitabina		S		S			R	N	N					
Imatinib														S
Metotrexato	N	N		N	N	N								
Paclitaxel	N	S		R	N	N								
Trastuzumab				R	N	N								
Vinblastina	N	N		S										
Vincristina		S		S										

	Melanoma	Osteosarcoma	Carcinoma renal	Cáncer de vejiga	Otros tumores uroteliales	Cáncer de testículo	Cáncer de ovario	Carcinoma de endometrio	Carcinomatosis peritoneal primaria	Carcinoma de cérvix	Enfermedad trofoblástica / coriocarcinoma	Linfoma no Hodgkin	Mieloma	Linfoma de Hodgkin	Leucemia linfocítica crónica	Leucemia linfocítica aguda	Leucemia mieloide aguda	Leucemia mieloide crónica
Carboplatino	N			N	N	N	S	N	N	N		N		N				
Ciclofosfamida												S	S	S	S	N	N	S
Cisplatino	S	S		N	N	S	S	N	N	N	N	N		N				
Citarabina												N		N		S	S	S
Doxorrubicina				S	S			N	N			S	N	S	S	S	S	
Etopósido						S	N				N	S						S
Folinato de calcio														S		S		
Gemcitabina				S	N		S			N		N						
Imatinib																	R	S
Interferón-alfa	S		S									S						S
Metotrexato		N		N	N	S				S	S					S		
Paclitaxel				N	N	R	N	N										
Rituximab												S		S	S	N		
Vinblastina				N	N	N	N					R		S		N	N	
Vincristina													N					
Talidomida													R					

S: indicación contemplada por el Invima, R: indicación contemplada parcialmente por el Invima, N: indicación no contemplada por el Invima, pero de uso común, según las guías de la National Comprehensive Cancer Network³. Se considera que estos medicamentos tienen 151 indicaciones generales en las neoplasias seleccionadas. Según el registro Invima, solo 52 están plenamente reconocidas (34%). * La capecitabina es una alternativa para el fluorouracilo infusional en muchas situaciones clínicas. ** El carboplatino se utiliza como alternativa para el cisplatino cuando hay contraindicación de este. *** La ciclofosfamida se emplea como régimen de movilización y acondicionamiento en trasplante de médula ósea. **** En el Invima, el fluorouracilo está indicado en tratamiento paliativo, pero el uso convencional también incluye terapia con intención curativa. El fluorouracilo infusional también puede ser reemplazado por capecitabina.

Como reacción a los comunicados de las aseguradoras, la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO) emitió un comunicado en el que se refuerza la autonomía médica en el ejercicio de la profesión². Diversos expertos han conceptualizado que el Acuerdo 29 del 2011 se constituye ley de la nación y quien lo incumpla puede verse comprometido en demandas civiles y penales por uso no autorizado de los dineros públicos (peculado). Tanto aseguradores como médicos estamos imposibilitados para una atención apropiada de los pacientes con neoplasias malignas en Colombia en virtud del párrafo 6 del Acuerdo 29 del 2011 de la CRES. Urge una acción correctiva inmediata, que puede ser: 1. La actualización de las indicaciones en el registro Invima de cada uno de los medicamentos oncológicos del POS.

2. Reconocer que las indicaciones de estos medicamentos son dinámicas en el ámbito de la oncología, adicionado a que su utilización es permitida por el especialista debidamente reconocido en el país para su uso en “todas aquellas patologías en las que hayan sustentos científicos razonables”. 3. La simple derogación del artículo 6°. En esta oportunidad, todos los actores tenemos el mismo interés y debemos persuadir a las autoridades para que reconozcan la importancia y la urgencia de la corrección expedita de esta anomalía.

Mauricio Lema Medina, MD

Director Médico
Clínica de Oncología Astorga
Medellín, Colombia

Referencias

1. Acuerdo 29 del 2011 de la Comisión de Regulación en Salud (CRES). [Consultado el 13/julio/2012]. Disponible en: <<http://www.cres.gov.co/Portals/0/acuerdo29de2011.pdf>>.
2. Comunicado de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO). [Consultado el 13/julio/2012]. Disponible en: <<http://mauriciolema.webhost4life.com/ACHOCOL/page16/page11/page31/files/ComunicadoACHO26062012.pdf>>.
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Practice guidelines. [Consultado el 13/julio/2012]. Disponible en: <www.nccn.org>.

Al editor

Con respecto al artículo denominado “Aproximación amistosa al tratamiento personalizado del adenocarcinoma de pulmón”, por Rosell y colaboradores, publicado en el último número de la Revista Colombiana de Hematología y Oncología, se menciona el papel pronóstico de la expresión del mRNA de BRCA1 en pacientes con adenocarcinoma de pulmón, especialmente en aquellos sometidos a terapia dirigida contra el EGFR.

Quisiera disentir de la información presentada, considerando que la expresión de genes relacionados con la capacidad de reparación del ADN, en este caso a través de mecanismos de recombinación homóloga mediados por la expresión de BRCA1, supone la capacidad de la célula tumoral para reparar los daños ocasionados directamente a la estructura del ADN, bien por medio de aductos (lesión al ADN típica de los agentes platinados o alquilantes), o gemcitabine, entre otros. Estos mecanismos de reparación han sido ampliamente descritos como factores de resistencia a quimioterapia; en el caso particular del cáncer de pulmón, los niveles bajos de BCRA1 se correlacionan con mayor respuesta a cisplatino, siendo, por lo tanto, controversial cómo la expresión de BRCA1 es capaz de influir en la respuesta de inhibidores tirosina quinasa cuando el mecanismo de acción de estos fármacos se ejerce sobre la inhibición de vías de proliferación y diferenciación celular sin que esta inhibición ejerza una lesión estructural directa al ADN.

Existe literatura que avala el potencial papel de la expresión de BRCA1 y RAP80 como factor pronóstico tanto en supervivencia libre de progresión como en supervivencia global, por ello, es probable que estos

datos se mezclen con el impacto sobre los resultados que puedan tener las mutaciones de EGFR.

Siendo la mutación T790M un claro factor de resistencia a inhibidores tirosina quinasa de primera generación (erlotinib y gefitinib) relacionado con alteraciones estructurales en el receptor que disminuyen la afinidad de estos medicamentos al dominio tirosina quinasa del EGFR, resulta complejo imaginar cómo la expresión de genes de reparación del ADN influye de manera directa o indirecta sobre esta unión fármaco-receptor y, además, cómo lo hace incluso de manera más relevante comparada con la misma expresión de la T790M tal y como se plantea al indicar que los niveles de BRCA1 se correlacionan con la supervivencia libre de progresión, aun independientemente de la presencia de esta mutación. Significaría entonces que sería más conveniente medir niveles de expresión de BRCA1 para predecir la respuesta a erlotinib en vez de evaluar la presencia de T790M, lo cual no parece ser correcto a la luz de la evidencia actual, con los nuevos medicamentos que vencen precisamente la resistencia adquirida por T790M.

Considero que tal vez una estrategia interesante por evaluar sería la elección de agentes de quimioterapia basados en la expresión de niveles de BRCA1 y RAP80 para pacientes que no tengan mutaciones del EGFR, y, por lo tanto, no sean susceptibles de ser tratados con inhibidores tirosina quinasa. Así, por ejemplo, pacientes EGFR no mutados con expresiones bajas de BRCA1 se beneficien más del tratamiento con quimioterapia basada en platinos y pacientes con expresiones altas de BRCA1 del tratamiento con taxanos.

Luis Leonardo Rojas Puentes, MD

Fellow Oncología Médica

Universidad Nacional Autónoma de México

Instituto Nacional de Cancerología de México (INCAN)

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>) (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 o 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>).

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 enfátice o resume 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

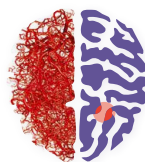
Evaluación por pares externos

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



AGENDA



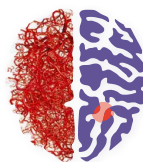
REDLANO
CONGRESO 2012

VIERNES 17 DE AGOSTO

SESIÓN	HORA	TEMA Y EXPOSITOR
INAUGURACIÓN	8:00 - 8:20	Networking en neuro-oncología León Dario Ortiz - Colombia
RADIOTERAPIA Moderador: Alejandro Blanco - Costa Rica	8:20 - 8:40	Radiación y microambiente tumoral en gliomas Anita Mahajan - USA
	8:40 - 9:00	Células madre de origen neural y radioterapia Alejandro Blanco - Costa Rica
	9:00 - 9:20	Inhibidores PARP y radioterapia para gliomas de alto grado Andrés Cardona - Colombia
	9:20 - 9:40	Metástasis cerebrales: Radioterapia convencional vs. radiocirugía Aminta Pérez - Colombia
	9:40 - 10:00	Radiocirugía para gliomas de bajo y alto grado Anita Mahajan - USA
	10:00 - 10:20	Lesiones metastásicas de melanoma: Bases terapéuticas en una nueva era Carlos Vargas - Colombia
	10:20 - 10:40	Preguntas y respuestas
	10:40 - 11:00	Break
SESIÓN PRESIDENCIAL RedLANO Moderador: Camilo Fadul - USA	11:00 - 11:20	Antiangiogénicos: Una nueva opción en primera línea James Vredenburgh - USA
	11:20 - 11:40	Inmunoterapia en gliomas de alto grado Camilo Fadul - USA
	11:40 - 12:00	Inhibición del EGFR en gliomas Patrick Wen - USA
	12:00 - 12:20	Inhibidores dirigidos PI3K/MEK/MET Andrés Cardona - Colombia
	12:20 - 12:40	RTOG 0525 Esther Arbona - Venezuela
	12:40 - 13:00	Glioblastoma, aplicando el conocimiento a diversos casos clínicos James Vredenburgh - USA
	13:00 - 13:20	Preguntas y respuestas
	13:20 - 14:20	Almuerzo
TRATAMIENTO MÉDICO Moderador: Mauricio Lema - Colombia	14:20 - 14:40	Oligodendroglioma y oligoastrocitoma de bajo grado Patrick Wen - USA
	14:40 - 15:00	Oligodendrogliomas y oligoastrocitomas anaplásicos León Dario Ortíz - Colombia
	15:00 - 15:20	Qué hay de nuevo con IDH1 y IDH2 en gliomas Camilo Fadul - USA
	15:20 - 15:40	Qué hacer después de la progresión en pacientes con gliomas de alto grado tratados con Bevacizuamb Patrick Wen - USA
	15:40 - 16:00	Preguntas y respuestas
	16:00 - 16:20	Break
PATOLOGÍA Moderador: Carlos Yépez - Colombia	16:20 - 16:40	Gliomas de bajo grado triple negativos Fernando Velandia - Colombia
	16:40 - 17:00	MicroRNAs Silvia Serrano - Colombia
	17:00 - 17:20	Preguntas y respuestas



AGENDA

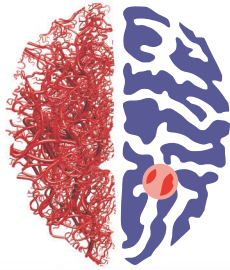


REDLANO
CONGRESO 2012

SÁBADO 18 DE AGOSTO

SESIÓN	HORA	TEMA Y EXPOSITOR	
CUIDADOS DE SOPORTE Y COMPLICACIONES Moderador: Javier Pacheco - Colombia	8:00 - 8:20	Desenlaces en neuro-oncología: De la investigación a la práctica León Darío Ortiz - Colombia	
	8:20 - 8:40	Crisis epilépticas en pacientes con tumores cerebrales Luis Carlos Mayor - Colombia	
	8:40 - 9:00	Fatiga y desordenes del sueño en pacientes con tumores cerebrales Juan Guillermo Santacruz - Colombia	
	9:00 - 9:20	Delirio y ansiedad en pacientes con tumores cerebrales Luis Carlos Mayor - Colombia	
	9:20 - 9:40	Paciente con tumor cerebral en estado terminal Juan Guillermo Santacruz - Colombia	
	9:40 - 10:00	Complicaciones neurológicas de las terapias blanco dirigidas Esther Arbona - Venezuela	
	10:00 - 10:20	Preguntas y respuestas	
	10:20 - 10:40	Break	
	IMAGENOLÓGÍA Moderador: Remberto Burgos - Colombia	10:40 - 11:00	Correlación entre las imágenes y la genómica en tumores cerebrales Nicolás Useche - Colombia
		11:00 - 11:20	Utilidad del PET en el diagnóstico de gliomas Sonia Bermúdez - Colombia
11:20 - 11:40		MR perfusión y gliomas Nicolás Useche - Colombia	
11:40 - 12:00		Patrones de progresión tras el uso de antiangiogénicos en gliomas de alto grado José Luis Asencio - Colombia	
12:00 - 12:20		Integración de la espectroscopía a la terapia antiangiogénica Sonia Bermúdez - Colombia	
12:20 - 12:40		Preguntas y respuestas	
12:40 - 13:40		Almuerzo	
NEUROCIRUGÍA Moderador: Fernando Hakim - Colombia	13:40 - 14:00	Neuronavegación: Del marco estereotáctico a la imagen digital David Roberts - USA	
	14:00 - 14:20	Cirugía de gliomas en paciente despierto Adriana López - Colombia	
	14:20 - 14:40	Mapeo intraoperatorio Enrique Jiménez - Colombia	
	14:40 - 15:00	Extensión de la resección: Pronóstico o predicción Remberto Burgos - Colombia	
	15:00 - 15:20	Imágenes de fluorescencia intraoperatoria para la resección del tumor intracraneal David Roberts - USA	
	15:20 - 15:40	Preguntas y respuestas	
	15:40 - 15:50	CLAUSURA	

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
Medellin, Colombia



**Andrés Cardona,
MD.**

Instituto de Oncología,
Fundación Santa Fe
de Bogotá, Colombia

www.redlano.com