

REVISTA COLOMBIANA DE
**HEMATOLOGÍA
Y ONCOLOGÍA**



ACHO



AVANCE CIENTÍFICO EN MELANOMA METASTÁSICO

El poder del sistema inmune

La importancia de la sobrevida a largo plazo

YERVOY® es el primer tratamiento en melanoma metastásico en demostrar un beneficio en la sobrevida a largo plazo*

YERVOY®

Ipilimumab. Solución Inyectable para Infusión Intravenosa. 50mg/10mL

ADVERTENCIA: REACCIONES ADVERSAS MEDIADAS POR LA RESPUESTA INMUNITARIA

Yervoy® puede provocar reacciones adversas graves y mortales mediadas por la respuesta inmunitaria a causa de la activación y proliferación de las células T. Estas reacciones mediadas por la respuesta inmunitaria pueden afectar cualquier sistema orgánico; sin embargo, las reacciones adversas graves más frecuentes mediadas por la respuesta inmunitaria son: enterocolitis, hepatitis, dermatitis (incluida la necrólisis epidérmica tóxica), neuropatía y endocrinopatía. La mayoría de estas reacciones mediadas por la respuesta inmunitaria se manifestaron inicialmente durante el tratamiento; sin embargo, la menor parte de estos eventos se presentó algunas semanas o algunos meses después de haber interrumpido la administración de Yervoy®.

Discontinuar la administración de Yervoy® en forma permanente e iniciar un tratamiento con dosis altas de corticosteroides sistémicos para tratar las reacciones graves mediadas por la respuesta inmunitaria. Evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de enterocolitis, dermatitis, neuropatía y endocrinopatía, y evaluar los análisis bioquímicos clínicos, incluyendo pruebas de función hepática y tiroidea en el nivel basal y antes de cada dosis.

INDICACIONES Y USO

Yervoy® (ipilimumab) está indicado para el tratamiento de melanoma no resecable o metastásico.

CONTRAINDICACIONES

Yervoy® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a ipilimumab o a cualquier otro componente de Yervoy®.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria:

- Enterocolitis: Se debe controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas de enterocolitis (como diarrea, dolor abdominal, moco o sangre en las heces, con o sin fiebre) y de perforación intestinal (como íleo y signos peritoneales). En los pacientes sintomáticos, se deben descartar las causas infecciosas y se debe considerar una evaluación endoscópica en el caso de los síntomas persistentes o graves. Discontinuar la administración de Yervoy® en forma permanente en los pacientes que presentan enterocolitis grave. Se debe interrumpir el tratamiento con Yervoy® si el paciente presenta enterocolitis moderada.
- Hepatitis: Se deben controlar las pruebas de la función hepática (niveles de transaminasa hepática y bilirrubina), y se debe evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de hepatotoxicidad antes de cada dosis de Yervoy®. Se debe discontinuar la administración de Yervoy® de modo permanente en los pacientes con hepatotoxicidad de grados 3-5 (elevaciones de la AST o la ALT 5 veces superiores al límite superior normal o elevaciones en los niveles de bilirrubina total 3 veces superiores al límite superior normal). Se debe interrumpir la administración de Yervoy® en los pacientes que presentan una hepatotoxicidad de grado 2 (elevaciones de la AST o la ALT de más de 2,5 veces, aunque no más de 5, del límite superior normal, o una elevación de la bilirrubina total de más de 1,5 veces, aunque no más de 3, del límite superior normal).
- Dermatitis: Se debe controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas de dermatitis, como erupción cutánea y prurito. Se debe discontinuar la administración de Yervoy® de modo permanente en los pacientes que presentan el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica o erupción cutánea complicada por úlceras dérmicas de espesor total, o manifestaciones necróticas, ampollas o hemorrágicas. Se debe interrumpir la administración de Yervoy® en pacientes que presentan signos y síntomas de moderados a graves.
- Neuropatías: Se debe controlar a los pacientes para detectar síntomas de neuropatía motora o sensorial, como debilidad unilateral o bilateral, alteraciones sensoriales o parestesia. Se debe discontinuar la administración de Yervoy® en forma permanente en los pacientes que presentan neuropatía grave (que

interfiere en sus actividades diarias), como síndromes parecidos al de Guillain-Barré. Se debe interrumpir la dosis de Yervoy® en los pacientes que presentan neuropatía moderada (que no interfiere en sus actividades diarias).

- Endocrinopatías: Se debe controlar a los pacientes para detectar síntomas y signos clínicos de inflamación de la glándula pituitaria, insuficiencia suprarrenal (incluida la insuficiencia suprarrenal aguda), e hipertiroidismo o hipotiroidismo.

Se deben realizar pruebas para controlar la función tiroidea y análisis bioquímicos clínicos al comienzo del tratamiento, antes de cada dosis, y según la indicación clínica en función de los síntomas.

Se debe interrumpir la administración de Yervoy® en los pacientes sintomáticos. Se debe comenzar la administración de corticosteroides sistémicos a una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o una sustancia equivalente, y comenzar un tratamiento adecuado de reemplazo hormonal.

- Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria, incluidas las manifestaciones oculares: Se observaron las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas mediadas por la respuesta inmunitaria en menos del 1% de los pacientes tratados con Yervoy® en el Estudio 1: nefritis, neumonitis, meningitis, pericarditis, uveítis, iritis y anemia hemolítica.

En el programa de desarrollo clínico de Yervoy®, también se informaron las siguientes reacciones adversas probablemente mediadas por la respuesta inmunitaria con menos del 1% de incidencia: miocarditis, angioedema, arteritis temporal, vasculitis, polimialgia reumática, conjuntivitis, blefaritis, epiescleritis, escleritis, vasculitis leucocitoclástica, eritema multiforme, psoriasis, pancreatitis, artritis y tiroiditis autoinmunitaria.

Se debe discontinuar la administración de Yervoy® en forma permanente si se presentan reacciones adversas clínicamente significativas o reacciones adversas graves mediadas por la respuesta inmunitaria.

Se debe discontinuar la administración de Yervoy® en forma permanente para el tratamiento de las enfermedades oculares mediadas por la respuesta inmunitaria que no responden al tratamiento inmunosupresor local.

REACCIONES ADVERSAS

- Las reacciones adversas más frecuentes (≥5%) que se presentaron en los pacientes que recibieron 3 mg/kg de Yervoy® fueron: fatiga, diarrea, prurito, erupción cutánea y colitis.
- En los estudios clínicos en los que se utilizaron dosis de Yervoy® de entre 0,3 a 10 mg/kg, también se informaron las siguientes reacciones adversas (incidencia menor del 1%, a menos que se especifique lo contrario): urticaria (2%), úlcera del intestino grueso, esofagitis, síndrome diséico agudo, insuficiencia renal y reacción a la infusión.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

• No se han realizado estudios formales de interacción medicamentosa con Yervoy®.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Se debe usar Yervoy® durante el embarazo únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.
- Debido a que muchos fármacos se secretan en la leche humana y al potencial de que se produzcan reacciones adversas graves en los niños lactantes a causa de la administración de Yervoy®, debe tomarse una decisión respecto de interrumpir la lactancia o la administración de Yervoy® considerándose la importancia de Yervoy® para la madre.
- No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Yervoy® en pacientes pediátricos.

Referencia

Inserto en español del producto. Marzo 2011.

Material dirigido exclusivamente al cuerpo médico.

Código: YERCW2RMA12110001

*Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010;363(8):711-23

REVISTA COLOMBIANA DE
HEMATOLOGÍA
Y ONCOLOGÍA



ACHO

Miembros de la Junta Directiva ACHO 2011-2013

Presidente

Raimundo Manneh, MD

Vicepresidente

Carmen Rosales, MD

Secretario

Vanessa Ospina, MD

Tesorero

Carmen Rosales, 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

José Félix Patiño, MD, FACS hon.
Departamento de Cirugía
Grupo Soporte Metabólico y Nutricional
Fundación Santa Fe de Bogotá

Editor Ejecutivo

Diana Rivera, BS, MSc
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

DICIEMBRE DE 2012 • VOLUMEN 1 - NÚMERO 4 [Publicación oficial de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología]

MIEMBROS DEL COMITÉ EDITORIAL

León Darío Ortiz, MD, MSc
Departamento de Oncología
Instituto de Cancerología,
Clínica Las Américas (Medellín, Colombia)

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 de 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 de Oncología 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-web.org

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>>) y está disponible en formato digital en www.acho-web.org y en www.youblisher.com

REVISTA COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

[Publicación oficial de la ACHO] DICIEMBRE DE 2012 • VOLUMEN 1 - NÚMERO 4

EDITORIALES

- 10** Uso de antibióticos en neutropenia febril inducida por quimioterapia
Javier Garzón
- 12** Células primitivas y origen tumoral
Diana Torres, July Katherine Rodríguez, Pilar Archila

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 15** Factores pronósticos relacionados con la mortalidad en pacientes con cáncer y neutropenia febril
Pedro Ramos, Ricardo Sánchez, Óscar Gamboa, Andrés Felipe Cardona
- 23** Sensibilidad del TTPa en la detección de una deficiencia de factores de coagulación
Milton Lombana, Gloria Ramos, Ana Milena Torres, Pablo Sanabria

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 30** Sarcomagénesis
Jairo Zuluaga, Andrés Felipe Cardona, Hernán Carranza, Jorge Miguel Otero, Carlos Vargas

IMÁGENES EN HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

- 39** Metástasis coroidea en un paciente con adenocarcinoma de pulmón
Christian David Castro, Carlos Andrés Quintero, Hernán Carranza, Carlos Vargas, Jorge Miguel Otero, Andrés Felipe Cardona

CASOS CLÍNICOS

- 41** Tumor teratoide rabdoide atípico en un adulto joven
Carlos Andrés Quintero, Christian Castro, Fernando Hakim, Nicolás Useche, Marcela Mejía, Adriana Flórez, Sonia Bermúdez, Fernando Velandia, Alfredo García, Leon Darío Ortiz, Andrés Felipe Cardona

ANUNCIOS ACHO

- 48** www.acho-web.org
Andrés Felipe Cardona

A LOS AUTORES

- 51** Instrucciones para los autores

REVISTA COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

[Publicación oficial de la ACHO] DICIEMBRE DE 2012 • VOLUMEN 1 - NÚMERO 4

EDITORIALS

- 10** Antibiotic use in chemotherapy induced febrile neutropenia
Javier Garzón
- 12** Primitive cells and tumor origin
Diana Torres, July Katherine Rodríguez, Pilar Archila

ORIGINAL ARTICLES

- 15** Prognostic factors associated with mortality in patients with cancer and febrile neutropenia
Pedro Ramos, Ricardo Sánchez, Óscar Gamboa, Andrés Felipe Cardona
- 23** aPTT sensitivity in the detection of coagulation factors deficiency
Milton Lombana, Gloria Ramos, Ana Milena Torres, Pablo Sanabria

REVIEW ARTICLE

- 30** Sarcomagenesis
Jairo Zuluaga, Andrés Felipe Cardona, Hernán Carranza, Jorge Miguel Otero, Carlos Vargas

IMAGES IN HEMATOLOGY AND ONCOLOGY

- 39** Choroidal metastases in a patient with lung adenocarcinoma
Christian David Castro, Carlos Andrés Quintero, Hernán Carranza, Carlos Vargas,
Jorge Miguel Otero, Andrés Felipe Cardona

CLINICAL CASES

- 41** Atypical teratoid rhabdoid tumor in a young adult
Carlos Andrés Quintero, Christian Castro, Fernando Hakim, Nicolás Useche, Marcela Mejía,
Adriana Flórez, Sonia Bermúdez, Fernando Velandia, Alfredo García, Leon Darío Ortiz,
Andrés Felipe Cardona

ACHO ANNOUNCEMENTS

- 48** www.acho-web.org
Andrés Felipe Cardona

TO THE AUTHOR'S

- 51** Autor's instructions



En los pacientes con cáncer de próstata metastásico y hormono-refractarios, cuando la enfermedad comienza a progresar, usted sabe que...

... La esperanza puede desvanecerse...

Pero, no todo está perdido...

JEVYANA® Cabazitaxel 60 mg/1,5 ml Solución concentrada – REQUIERE 2 DILUCIONES INFUSIÓN I.V. SÓLO DESPUÉS DE LA SEGUNDA DILUCIÓN. COMPOSICIÓN: Cada frasco ampolla con 1,5 ml de solución concentrada contiene: Cabazitaxel (como solvato acetonico) 60 mg Excipientes: Polisorbato 80 DR RPP-2; 1,56 g; etanol anhidro (<1,5% P/V) Cada frasco ampolla con diluyente para la primera dilución contiene: Etanol 573,3 mg y Agua para inyectable c.s.p. 4,5 ml. No utilizar si los frascos no están intactos. ACCIÓN TERAPÉUTICA: Agente antineoplásico (Taxano). Código ATC L01CD. INDICACIONES Y USO: JEVYANA® es un inhibidor de los microtubulos indicado en combinación con prednisona o prednisolona para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico refractario a hormonas, que hayan recibido previamente un régimen de tratamiento que contenga docetaxel. POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN: Información general sobre la dosis: La dosificación individual de JEVYANA debe basarse en el cálculo del ASC y es de 25 mg/m², administrados como una infusión endovenosa de una hora, cada tres semanas en combinación con prednisona o prednisolona oral 10 mg administrados diariamente durante el tratamiento con JEVYANA. Se recomienda premedicación antes del tratamiento. JEVYANA debe administrarse bajo supervisión de un médico calificado experimentado en el uso de medicamentos antineoplásicos. El manejo apropiado de las complicaciones, es posible solo cuando estén disponibles instalaciones de diagnóstico y tratamiento adecuadas. El frasco ampolla de uso único para la inyección de JEVYANA requiere dos diluciones antes de ser administrada. No utilizar envases de infusión de PVC ni equipos de infusión de poliuretano para la preparación y administración de la solución de infusión de JEVYANA. Tanto el frasco ampolla para inyección de JEVYANA como el frasco ampolla de diluyente contienen un sobrelletrado para compensar la pérdida de líquido durante la preparación. Premedicación: Se recomienda la premedicación previa al tratamiento. Premedicar por lo menos 30 minutos antes de cada dosis de JEVYANA con los siguientes medicamentos por vía endovenosa para reducir el riesgo y/o la severidad de la hipersensibilidad: - Antihistamínico (dexclorfeniramina 5 mg o difenhidramina 25 mg o antihistamínico equivalente) - Corticosteroide (dexametasona 8 mg o esteroide equivalente) - Antagonista de H₂ (ranitidina 50 mg o antagonista de H₂ equivalente). Se recomienda profilaxis antiemética y puede administrarse por vía oral o endovenosa según sea necesario. Precauciones de administración: JEVYANA es un medicamento citotóxico anticancerígeno y deben tomarse precauciones al manipular y preparar soluciones de JEVYANA, teniendo en cuenta el uso de dispositivos para contención, equipos de protección personal (por ejemplo guantes) y procedimientos de preparación. En caso de que la inyección de JEVYANA con la primera dilución o con la segunda dilución (final) entra en contacto con la piel, lavar inmediatamente y por completo con agua y jabón. En caso de que la inyección de JEVYANA con la primera dilución o con la segunda dilución (final) para infusión entrara en contacto con las mucosas, lavar inmediatamente y por completo con agua. Administración: La solución final de JEVYANA para infusión debe administrarse vía endovenosa como una infusión de una hora a temperatura ambiente. CONTRAINDICACIONES JEVYANA no debe utilizarse en pacientes con 1. Recuento de neutrófilos $\leq 1500/mm^3$ 2. Antecedentes de hipersensibilidad severa a cabazitaxel, polisorbato 80 o a cualquiera de los componentes de la fórmula. 3 JEVYANA no debe administrarse a pacientes con compromiso hepático (bilirrubina $\geq 1 \times$ Límite Superior de lo Normal (LSN), o AST y/o ALT $\geq 1,5 \times$ LSN). ADVERTENCIAS: Se han informado muertes por neutropenia. Se deben realizar recuentos sanguíneos frecuentes para monitorear la existencia de neutropenia en todos los pacientes que reciben JEVYANA. No administrar JEVYANA si los recuentos de neutrófilos son ≤ 1500 cd/las/mm³. Puede ocurrir hipersensibilidad severa que puede incluir erupciones cutáneas/eritema generalizado, hipotensión y broncoespasmo. Discontinuar JEVYANA inmediatamente si ocurren reacciones severas y administrar el tratamiento apropiado. PRECAUCIONES: Neutropenia. Cinco pacientes experimentaron eventos adversos infecciosos fatales (sepsis o shock séptico). Todos tuvieron neutropenia grado 4 y uno tuvo neutropenia febril. La muerte de pacientes adicionales se atribuyó a neutropenia sin infección documentada. Se puede administrar G-CSF para reducir el riesgo de complicaciones por neutropenia asociadas con el uso de JEVYANA. La profilaxis primaria con G-CSF debe considerarse en pacientes con características clínicas de alto riesgo (edad >65 años, pobre estado funcional, episodios previos de neutropenia febril, extensas zonas de radiación previa, estado nutricional pobre u otras comorbilidades serias) que predispongan a complicaciones mayores debidas a una neutropenia prolongada. El uso terapéutico de G-CSF y profilaxis secundaria deben contemplarse en todos los pacientes considerados de alto riesgo de complicaciones por neutropenia. El monitoreo semanal de recuento sanguíneo completo es esencial durante el ciclo 1 y antes de cada ciclo de tratamiento de allí en adelante para que la dosis pueda ajustarse, en caso de ser necesario. No se debe usar JEVYANA en pacientes con recuento de neutrófilos $\leq 1500/mm^3$. Si un paciente experimenta neutropenia febril o neutropenia prolongada (más de una semana) a pesar de la medicación apropiada (por ejemplo G-CSF), la dosis de JEVYANA debe reducirse. Los pacientes pueden reiniciar el tratamiento con JEVYANA solamente cuando los recuentos de neutrófilos se recuperen a un nivel $>1500/mm^3$. Reacciones de hipersensibilidad: Todos los pacientes deben ser premedicados antes del inicio de la infusión de JEVYANA. Los pacientes deben ser observados atentamente para detectar si presentan reacciones de hipersensibilidad, especialmente durante la primera y segunda infusión. Las reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir unos pocos minutos después del inicio de la infusión de JEVYANA, por lo tanto, deben estar disponibles instalaciones y equipos para el manejo de la hipotensión y el broncoespasmo. Pueden ocurrir reacciones severas de hipersensibilidad que incluyen erupciones cutáneas/eritema generalizado, hipotensión y broncoespasmo. Las reacciones severas de hipersensibilidad requieren la discontinuación inmediata de la infusión de JEVYANA y terapia apropiada. Los pacientes con antecedentes de reacciones severas de hipersensibilidad no deben ser medicados nuevamente con JEVYANA. Síntomas gastrointestinales: En ocasiones, pueden ocurrir náuseas, vómitos y diarrea severa. En el estudio clínico aleatorizado ocurrió muerte relacionada con diarrea y desequilibrio electrolítico. Ante diarrea severa y desequilibrio electrolítico, se requieren medidas intensivas. Los pacientes deben ser tratados con reposición, medicamentos antieméticos o antiácidos, según sea necesario. Puede ser necesario retrasar el tratamiento o reducir la dosis si los pacientes experimentan diarrea Grado ≥ 3 . Insuficiencia renal: En el estudio clínico aleatorizado se reportó insuficiencia renal, incluyendo cuatro casos con desenlace fatal. La mayoría de los casos ocurrieron en asociación con sepsis, deshidratación o uropatía obstructiva (léase Reacciones Adversas). Algunas de las muertes debidas a insuficiencia renal no tuvieron una etiología clara. Deben adoptarse medidas apropiadas para identificar las causas de insuficiencia renal y tratarlas agresivamente. Pacientes de edad avanzada: En el estudio clínico aleatorizado, 3 de 131 pacientes <65 años de edad (2%) y 15 de 240 ≥ 65 años de edad (6%) murieron por causas diferentes a la progresión de la enfermedad dentro de los 30 días de la última dosis de cabazitaxel. Es más probable que los pacientes ≥ 65 años de edad experimenten ciertas reacciones adversas, incluyendo neutropenia y neutropenia febril (léase Reacciones Adversas y Uso en Poblaciones Específicas). Insuficiencia hepática: No se han realizado estudios para JEVYANA en insuficiencia hepática. Los pacientes con compromiso de la función hepática (bilirrubina total \geq LSN, o AST y/o ALT $\geq 1,5 \times$ ULN) fueron excluidos del estudio clínico aleatorizado. Cabazitaxel se metaboliza extensamente en el hígado, y es probable que el deterioro hepático aumente las concentraciones de cabazitaxel. La insuficiencia hepática incrementa el riesgo de complicaciones severas y de las que ponen en riesgo la vida en pacientes que reciben otros medicamentos que pertenecen a la misma clase de JEVYANA. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS: No se han realizado estudios clínicos formales de interacción de fármacos con JEVYANA. Prednisona o prednisolona administradas a 10 mg diarios no afectaron la farmacocinética del cabazitaxel. Fármacos que pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel. Inhibidores del CYP3A4: Cabazitaxel se metaboliza principalmente a través del CYP3A (léase Características farmacológicas/Propiedades). Si bien no se han realizado estudios clínicos formales de interacción para JEVYANA, se espera que la administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nefinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol) aumente las concentraciones de cabazitaxel. Por lo tanto, se debe evitar la coadministración con inhibidores potentes de CYP3A. Deben adoptarse precauciones con el uso concomitante de inhibidores moderados de CYP3A. Fármacos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel. Inductores del CYP3A4: Aunque no se han realizado estudios formales de interacción de fármacos para JEVYANA, se espera que la administración concomitante de inductores potentes del CYP3A (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital) disminuyan las concentraciones de cabazitaxel. Por lo tanto, se debe evitar la coadministración de inductores potentes de CYP3A. Además, los pacientes deben abstenerse de tomar Hierba de San Juan. Embarazo: Debido a la potencial exposición vía líquido seminal, los hombres con parejas en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo confiable durante todo el tratamiento y se recomienda continuar con éste hasta 3 meses después de la última dosis de JEVYANA. JEVYANA puede provocar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No existen estudios adecuados y bien controlados de JEVYANA en mujeres embarazadas. Lactancia: Cabazitaxel o los metabolitos de cabazitaxel se excretan a través de la leche materna de las ratas lactantes. No se sabe si el fármaco se excreta en la leche humana. Dentro de las 2 horas siguientes a la administración endovenosa única de cabazitaxel a ratas lactantes a una dosis de 0,08 mg/kg (aproximadamente 0,02 veces la dosis máxima recomendada en humanos), se detectó radioactividad relacionada con cabazitaxel en los estómagos de las ratas lactantes. Esto fue detectable hasta 24 horas después de la dosis. Se calculó que aproximadamente el 1,5% de la dosis administrada a la madre estaba presente en la leche materna. Dado que muchos fármacos son excretados en la leche humana y debido a las potenciales reacciones adversas serias en bebés lactantes, por JEVYANA debe adoptarse una decisión con respecto a discontinuar la lactancia o discontinuar el medicamento, teniendo en cuenta la importancia de éste para la madre. Uso Geriátrico: Basado en análisis farmacocinéticos poblacionales, no se observó diferencia significativa en la farmacocinética de cabazitaxel entre pacientes <65 años ($n=100$) y mayores ($n=70$). Los pacientes de edad avanzada (>65 de edad) pueden tener más probabilidades de experimentar ciertas reacciones adversas. La incidencia de neutropenia, cansancio, astenia, fiebre, mareos, infección del tracto urinario y deshidratación se presentó en porcentajes $\geq 5\%$ más elevadas en pacientes que tenían 65 años de edad o más, comparados con los pacientes más jóvenes. Insuficiencia renal: No se realizó ningún estudio con JEVYANA en insuficiencia renal. En un análisis farmacocinético poblacional, no se observó diferencia significativa en la depuración en pacientes con compromiso leve de la depuración de creatinina (50 ml/min \leq Clcr <80 ml/min) e insuficiencia renal moderada (30 ml/min \leq Clcr <50 ml/min). No se dispone de información en pacientes con insuficiencia renal severa o enfermedad renal en etapa terminal. Se debe actuar con precaución en pacientes con insuficiencia renal severa (Clcr <30 ml/min) y en pacientes con enfermedad renal en estadios terminales. Insuficiencia hepática: No se realizó ningún estudio con JEVYANA en insuficiencia hepática. La seguridad de JEVYANA no fue evaluada en pacientes con insuficiencia hepática (léase Precauciones y Advertencias). Dado que cabazitaxel se metaboliza extensamente a nivel del hígado, es probable que la insuficiencia hepática aumente las concentraciones de cabazitaxel. Los pacientes con compromiso de la función hepática (bilirrubina total $\geq 1 \times$ LSN, o AST y/o ALT $\geq 1,5 \times$ LSN) fueron excluidos del estudio clínico aleatorizado. REACCIONES ADVERSAS: Las reacciones adversas más comunes ($\geq 10\%$ de grado 1-4) fueron anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, diarrea, cansancio, náuseas, vómitos, estreñimiento, astenia, dolor abdominal, hematuria, dolor de espalda, anorexia, neuropatía periférica, fiebre, disnea, disgeusia, tos, artralgia y alopecia. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 5\%$) de grado 3-4 en pacientes que recibieron JEVYANA fueron neutropenia, leucopenia, anemia, neutropenia febril, diarrea, cansancio y astenia. Las reacciones adversas fatales más frecuentes en pacientes tratados con JEVYANA fueron infecciones ($n=5$) e insuficiencia renal ($n=4$). La mayoría (4 de 5 pacientes) de las reacciones adversas fatales relacionadas con infecciones ocurrieron luego de una dosis única de JEVYANA. Otras reacciones adversas fatales en los pacientes tratados con JEVYANA incluyeron fibrilación ventricular, hemorragia cerebral y disnea. SOBREDOSIFICACIÓN: No se conoce ningún antídoto para la sobredosis de JEVYANA. Las complicaciones anticipadas de la sobredosis incluyen la exacerbación de las reacciones adversas tales como supresión de la médula ósea y trastornos gastrointestinales. En caso de sobredosis, el paciente debe permanecer en una unidad especializada donde puedan controlarse muy de cerca los signos vitales, la bioquímica y las funciones particulares. Los pacientes deben recibir tratamiento con G-CSF tan pronto como sea posible. Luego de descubrirse la sobredosis. Deben adoptarse otras medidas sintomáticas adecuadas, según sea necesario. ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCAÑO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA (LEASE AL FINAL DEL PROSPECTO). MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. Elaborador: Aventis Pharma, Rainham Road South Dagenham, Reino Unido. Última revisión: JEVYANA_sav001/Dic 2011

J EVTANA[®]

permitiendo
la posibilidad
de una mayor
sobrevida¹.

**J EVTANA[®]**
(cabazitaxel)


SANOFI

Material dirigido al cuerpo médico exclusivamente. Información prescriptiva completa a disposición del cuerpo médico en la Dirección Médica de sanofi-aventis de Colombia S.A. Transversal 23 N° 97-73 Edificio City Business Piso 8. Bogotá D.C. Teléfono: 621 4400 - Fax: 7444237

1. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. *Lancet* 2010; 376:1147-54.
1. Oudard S, de Bono JS, Ozguroglu M, et al. Impact of cabazitaxel (CBZ) + prednisone (P, CBZP) on overall survival (OS) at 2 yrs and in patients (pts) with aggressive disease: post-hoc analyses of TROPIC. *Ann Oncol* 2012;23:ix307. [Abstract 933].

Uso de antibióticos en neutropenia febril inducida por quimioterapia

Antibiotic use in chemotherapy induced febrile neutropenia

► Javier Garzón¹

¹Departamento de Infectología, Sección VIH/TAMO, Clínica SaludCoop (Bogotá, Colombia).

La neutropenia febril es una de las complicaciones frecuentes asociadas a la terapia antineoplásica. Esta no siempre está relacionada con procesos infecciosos; la frecuencia de aislamientos microbiológicos en estos episodios ha variado en los diferentes estudios entre el 20 y 50%. Históricamente, en la década de los 50, el *Staphylococcus aureus* era el responsable de la mayor parte de las infecciones. En las décadas de los 60 y 70, la mayor parte de las infecciones eran debidas predominantemente a bacilos gram negativos, especialmente *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, las cuales se asociaban a elevada mortalidad (superior al 50%) de no ser tratadas dentro de las primeras 48 horas. Estos hallazgos llevaron a la utilización de la terapia antibiótica empírica, lo que ha causado una dramática disminución en la tasa de mortalidad de los pacientes neutropénicos con cáncer^{1,2}.

En búsqueda de optimizar la terapia antibiótica, se han usado diferentes estrategias que han incluido: 1) El uso de antibióticos con mayor espectro antimicrobiano: varias guías, entre ellas la nacional, recomiendan tratamiento en monoterapia con ceftazidima, cefepime, piperacilina/tazobactam, imipenem o meropenem. 2) La terapia antibiótica combinada: algunas guías plantean la opción de adicionar un aminoglicósido o ciprofloxacina como terapia combinada; sin embargo, en dos metaanálisis, se evaluó la utilidad de la terapia combinada con un aminoglicósido y no se encontraron ventajas con la combinación como terapia empírica de pacientes con neutropenia febril. Se halló, en cambio, una mayor frecuencia de efectos adversos, principalmente nefrotoxicidad. 3) Las modificaciones en la dosificación basadas en el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico de los antibióticos^{1,3}.

En cuanto a este último aspecto, se debe aclarar que la farmacocinética hace referencia a la absorción, distribución y eliminación de los medicamentos. La farmacodinamia consiste en la relación entre las concentraciones séricas y los efectos farmacológicos o tóxicos

de los medicamentos. Con respecto a los antibióticos, el principal interés es la relación entre la concentración y el efecto antimicrobiano. El comportamiento en el tiempo de la actividad antibiótica es el reflejo de la relación entre la farmacocinética (PK) y la farmacodinamia (PD).

Los estudios, tanto en modelos animales como en humanos, han demostrado diferencias en la actividad de los distintos grupos de antimicrobianos, según el comportamiento de la relación entre la farmacocinética y la farmacodinamia (PK/PD). Basado en esto, se han descrito tres parámetros en busca de predecir la eficacia de los antibióticos; estos comprenden: 1) el tiempo que la concentración del antibiótico se mantiene por encima de la concentración mínima inhibitoria (T/CIM); 2) la relación entre la concentración máxima del antibiótico y la concentración mínima inhibitoria (C_{máx.}/CIM); y 3) la relación del área bajo la curva sobre la concentración mínima inhibitoria (ABC/CIM)³.

Con base en estas propiedades de los antimicrobianos, se han diseñado diferentes formas de administración en busca de optimizar la eficacia; estas incluyen, en el caso de los betalactámicos, dosificaciones más frecuentes, infusiones prolongadas o continuas; en el caso de los aminoglicósidos, el uso de dosis únicas diarias². Los estudios en pacientes neutropénicos y otros pacientes críticamente enfermos demuestran una mayor probabilidad de lograr las metas PK/PD con el uso de mayores dosis e infusiones prolongadas en el caso de los betalactámicos⁴⁻⁶.

Aparte del comportamiento inherente de cada antimicrobiano, hay otros factores que influyen de manera importante en su eficacia, como son las alteraciones que se pueden presentar en la concentración sérica secundarias a la enfermedad y el estado inmunológico del paciente.

Las variaciones que ocurren en el líquido extracelular y/o en la función renal o hepática son los mecanismos fisiopatológicos más frecuentes y relevantes que pueden afectar la disposición de los medicamentos en los

pacientes críticamente enfermos, en casos de sepsis, leucemia aguda, trauma, hipoalbuminemia, uso de nutrición parenteral, líquidos endovenosos, insuficiencia cardíaca o quemaduras⁷.

En los pacientes con neutropenia febril, se han descrito variaciones en los parámetros farmacocinéticos, que principalmente afectan a los antibióticos hidrofílicos e incluyen aumento en el volumen de distribución, disminución de las concentraciones máximas y alteraciones en la depuración. Todo lo cual conlleva a alteración en los niveles séricos de los antibióticos².

La terapia antibiótica en general busca disminuir la carga bacteriana, sin embargo, el adecuado control del proceso infeccioso depende de la integridad del sistema inmune. Los granulocitos solo son capaces de fagocitar hasta cierta carga microbiana, la cual si es elevada es capaz de saturar el sistema. Por esta razón, en infecciones con inóculos elevados (aprox. 7×10^5 - 10^7 unidades formadoras de colonias/g), se requieren antibióticos que rápidamente disminuyan el inóculo bacteriano en 2 a 3 logaritmos. En pacientes con neutropenia asociada a neoplasias, incluso un inóculo muy bajo puede superar el sistema inmunológico. Motivo por el que la neutropenia puede aumentar hasta en un 50 al 100% la magnitud de los parámetros PK/PD⁸.

Es importante mencionar que las estrategias que actualmente usamos en busca de optimizar la eficacia de la terapia antibiótica buscan mejorar los desenlaces clínicos, no obstante, se sabe a la fecha que dichas estrategias no reducen la selección de bacterias resistentes. El tamaño del inóculo bacteriano afecta de manera notable la posibilidad de encontrar mutantes resistentes. Por ejemplo, si

el inóculo es pequeño, pueden no encontrarse bacterias mutantes, pero, a medida que este aumenta, también es mayor la posibilidad de hallar subpoblaciones resistentes.

La teoría de la ventana de selección de mutación sostiene que, antes de iniciar un tratamiento antibiótico, hay subpoblaciones bacterianas resistentes que se incrementan cuando la concentración de antibiótico cae en un determinado rango; dicho de otra forma, se puede desarrollar resistencia bajo condiciones en las que se erradican bacterias susceptibles. La resistencia ocurre de forma gradual cuando las bacterias tienen múltiples mecanismos para reducir la susceptibilidad y cuando los alelos de resistencia tienen efecto aditivo⁹.

En conclusión, la búsqueda de optimizar el manejo antibiótico ha planteado el uso de estrategias de dosificación basadas en los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos (PK/PD). Con esto se busca mejorar los desenlaces clínicos, disminuir la mortalidad, la toxicidad medicamentosa y el desarrollo de resistencia bacteriana. Los pacientes con neutropenia febril presentan alteraciones fisiológicas e inmunológicas que pueden asociarse con reducción en las concentraciones séricas de los antibióticos y una menor capacidad de erradicación bacteriana. Por esta razón, es probable que las metas terapéuticas en este grupo de pacientes sean más altas en comparación con adultos sanos y otros pacientes críticamente enfermos.

Adicionalmente, a pesar de que con los parámetros PK/PD se ha logrado mejor eficacia en términos de desenlaces clínicos, es probable que estas estrategias de dosificación no ayuden de forma significativa a disminuir la aparición de resistencia bacteriana.

Referencias

1. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KE, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):e56-93.
2. Garzón JR, Cuervo S, Gómez J, Cortés J. Farmacocinética y farmacodinamia de antimicrobianos: a propósito de pacientes con neutropenia y fiebre. *Rev Chil Infect*. 2011;28(6):537-45.
3. Instituto Nacional de Cancerología (INC). Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones bacterianas y micóticas en pacientes oncológicos mayores de 15 años con neutropenia febril post quimioterapia de alto riesgo. Bogotá: INC; 2011.
4. Housman ST, Kuti JL, Nicolau DP. Optimizing antibiotic pharmacodynamics in hospital-acquired and ventilator-acquired bacterial pneumonia. *Clin Chest Med*. 2011;32(3):439-50.
5. Lee DG, Choi SM, Shin WS, Lah HO, Yim DS. Population pharmacokinetics of meropenem in febrile neutropenic patients in Korea. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;28(4):333-9.
6. Jaruratanasirikul S, Limapichat T, Jullangkoon M, Aeinlang N, Ingviya N, Wongpoowarak W. Pharmacodynamics of meropenem in critically ill patients with febrile neutropenia and bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;38(3):231-6.
7. Power BM, Forbes AM, van Heerden PV, Ilett KF. Pharmacokinetics of drugs used in critically ill adults. *Clin Pharmacokinet*. 1998;34(1):25-56.
8. Theuretzbacher U. Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues for antimicrobial therapy in patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2012;54(12):1785-92.
9. Roberts JA, Kruger P, Paterson DL, Lipman J. Antibiotic resistance--what's dosing got to do with it? *Crit Care Med*. 2008;36(8):2433-40.

Células primitivas y origen tumoral

Primitive cells and tumor origin

► Diana Torres^{1,3}, July Katherine Rodríguez², Pilar Archila^{3,4}

¹Breast Cancer Research Laboratory, The German Cancer Research Center (DKFZ) (Heidelberg, Alemania).

²Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana (Bogotá, Colombia).

³Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer (FICMAC) (Bogotá, Colombia).

⁴Hospital Universitario de San José, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS) (Bogotá, Colombia).

El cáncer sigue siendo una de las principales causas de mortalidad a nivel global¹; solo en los Estados Unidos, tras dos períodos no consecutivos, las tasas de supervivencia aumentaron del 50 al 68% (1974-1976 y 1999-2006), lo que resalta la necesidad de avanzar para entender y tratar con eficacia esta enfermedad. Durante la última década, el concepto sobre la existencia de una célula pluripotencial uniforme para el cáncer ha emergido después de la identificación y caracterización de poblaciones enriquecidas en diversas entidades nosológicas²⁻⁴ (tabla 1). Aunque este concepto sigue siendo controvertido, nuevas observaciones han conducido a un modelo más amplio para la tumorigénesis, que impacta la recurrencia del tumor y la formación de metástasis.

La regeneración en los tejidos del adulto está organizada de forma jerárquica, viniendo desde una porción superior donde las células pluripotenciales se encargan de mantener la homeostasis normal, entrando en actividad ante cualquier agresión. Estas células primitivas fisiológicas tienen una serie de propiedades funcionales que se preservan de forma transversal, incluyendo: la capacidad de autorrenovación, la multipotencialidad y la reversibilidad que permite entrar en estados de reposo o inactividad, lo que facilita la resistencia a fármacos citotóxicos⁵⁻⁸.

En contraste con la progenie diferenciada, las células pluripotenciales tumorales pueden presentar una serie de alteraciones mayores durante el período de autorrenovación, tanto así que cambian cada vez que se trasplantan a un murino inmunodeficiente. Uno de los problemas más significativos dentro de la investigación sobre células pluripotenciales tumorales tiene relación con la ausencia de un sistema inmunitario adaptativo en los ratones que se utilizan. Dichos animales no expresan citoquinas, quemoquinas y otros componentes ambientales, incluyendo la neovascularización tumoral, que hace parte esencial del estroma. Por otra parte, la detección y numeración de las células pluripotenciales tumorales en estos métodos sigue siendo altamente dependiente de una correcta implantación. Bajo este precepto, se han diseñado modelos singénicos para la leucemia, el cáncer de seno y el de piel, proporcionando una fuerte evidencia de que las células pluripotenciales tumorales pueden gobernar diversas neoplasias⁹⁻¹².

Aunque la quiescencia celular no parece ser una característica universal de las células pluripotenciales, algunas de las tumorales vienen y van del reposo; por ejemplo, se han reportado en la leucemia mieloide aguda, donde ha sido posible el seguimiento clonal desde la actividad hasta el estado de sueño. También, hay descripciones objetivas para el carcinoma de colon y el melanoma, en los que se ha encontrado una fuerte correlación entre el número de células en lenta quiescencia y la capacidad tardía para desarrollar metástasis, en especial en sitios santuarios¹³⁻¹⁵.

De forma similar a las células primitivas fisiológicas, algunas de las tumorales exhiben una notable resistencia a las terapias convencionales. Por ejemplo, en mujeres con cáncer de mama localmente avanzado tratado con quimioterapia, se ha encontrado que el tratamiento suele focalizar las poblaciones positivas para CD44 y CD24, hallazgo que favorece la migración tardía y las micrometástasis. Esta tolerancia al tratamiento puede ser causada por el aumento en la capacidad para el

Tabla 1. Identificación de células tumorales pluripotenciales usando diversos biomarcadores

Tipo de cáncer	Células pluripotenciales (%)	Biomarcador
Leucemia linfóide aguda	82.5%	CD34+/CD19+
Leucemia mieloide aguda	0.75%	CD34+/CD38-
Cáncer de vejiga	3.0% - 36.0%	CD44
Cáncer de seno	11.0% - 35.0%	ESA+/CD44 (alto)/CD24 (bajo-negativo), ALDH-1+
Gliomas de alto grado	6.0% - 29.0%	CD133+
Carcinoma colorrectal	1.8% - 24.0%	CD133+, ESA (alto)/CD44+, ALDH-1+
Carcinoma escamoso de cabeza y cuello	10.0% - 12.0%	CD44+
Hepatocarcinoma	2.5%	CD45-/CD90+
Carcinoma de pulmón	0.4% - 15.0%	CD133+, lin-/CD166+
Melanoma	1.6% - 41.0%	ABCBS+, CD271+
Cáncer de páncreas	0.2% - 0.8%	ESA+/CD44+/CD24+

eflujo de los medicamentos, mediado por la expresión de la proteína para la resistencia a múltiples fármacos y de otros simportadores de membrana. En segundo lugar, muchas de las células tumorales pluripotenciales presentan una alta expresión de aldehído deshidrogenasa-1 (ALDH1), una enzima citosólica que participa en el proceso catalítico de la oxidación del aldehído, evento que incrementa la resistencia a medicamentos como la ciclofosfamida^{4,16-18}.

Adicionalmente, los tratamientos genotóxicos, como la radiación ionizante, pueden ser eludidos por las células primitivas debido al aumento en la capacidad de respuesta al daño en el ADN, como se observa en las células que expresan CD133 en el glioblastoma (GB). En paralelo, las células tumorales pluripotenciales pueden contrarrestar las especies reactivas de oxígeno inducidas por radiación debido al incremento de radicales libres. Es importante destacar que, en diversos estudios *in vitro* realizados para detectar la sensibilidad a fármacos antitumorales, se ha encontrado que la resistencia en las células primitivas puede ser transitoria y reversible, lo que indica que no es una característica estable que sigue un patrón^{19,20}.

El microentorno de la célula tumoral primitiva se ha denominado 'nicho' y está regulado por las células endoteliales que mantienen la capacidad de regulación y la tumorigenicidad de los progenitores. La hipoxia inducida por el HIF1- α y HIF2- α favorece la necrosis que guía al círculo entrópico para mantener múltiples moléculas inflamatorias secretadas por la infiltración del complejo inmunitario. Estos eventos promueven

la reprogramación de las células primitivas debido a la expresión anormal de hTERT, RAST y otros asociados con la transición epitelio-mesenquimal, especialmente Twist y e-caderina²¹.

Los primeros pasos para lograr la marcación de los progenitores en los tumores sólidos se hizo en el 2003 cuando Michael Clarke y colaboradores informaron la presencia de núcleos enriquecidos por elementos formes, como son ALDH+/CD44+ y CD44 bajo o negativo, población que define el origen del cáncer de mama. Después de esto, se han identificado un sinnúmero de marcadores comunes para diferentes tumores en los que es característica la heterogeneidad genética y la complejidad fenotípica^{8,21-23}.

Todo el conocimiento disponible sobre las células progenitoras de los tumores abre una nueva esperanza para el desarrollo de anticuerpos bi o triespecíficos, capaces de apuntar puntualmente a estas poblaciones. Un ejemplo es el reconocimiento de las células T mediante medicamentos anti-CD3 que se pueden combinar con un modulador específico para un sitio de reconocimiento, tales como EpCAM (catumaxomab) o HER2 (hertumaxomab).

La *Revista Colombiana de Hematología y Oncología* presenta en este número un nuevo manuscrito sobre algunas teorías relacionadas con el origen de los sarcomas, un sinnúmero de alteraciones que presentan comportamientos disímiles y embrollados. Les invitamos a revisar esta información para promover el conocimiento sobre múltiples teorías que soportan el origen del cáncer.

Referencias

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(2):69-90.
2. Lapidot T, Sirard C, Vormoor J, Murdoch B, Hoang T, Caceres-Cortes J, et al. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. *Nature.* 1994;367(6464):645-8.
3. Li C, Heidt DG, Dalerba P, Burant CF, Zhang L, Adsay V, et al. Identification of pancreatic cancer stem cells. *Cancer Res.* 2007;67(3):1030-7.
4. Li X, Lewis MT, Huang J, Gutierrez C, Osborne CK, Wu MF, et al. Intrinsic resistance of tumorigenic breast cancer cells to chemotherapy. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(9):672-9.
5. Fuchs E, Nowak JA. Building epithelial tissues from skin stem cells. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 2008;73:333-50.
6. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, Larkin J, Endesfelder D, Gronroos E, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med.* 2012;366(10):883-92.
7. Gibbs KD Jr, Jager A, Crespo O, Goltsev Y, Trejo A, Richard CE, et al. Decoupling of tumor-initiating activity from stable immunophenotype in HoxA9-Meis1-driven AML. *Cell Stem Cell.* 2012;10(2):210-7.
8. Ginestier C, Hur MH, Charafe-Jauffret E, Monville F, Dutcher J, Brown M, et al. ALDH1 is a marker of normal and malignant human mammary stem cells and a predictor of poor clinical outcome. *Cell Stem Cell.* 2007;1(5):555-67.
9. Deshpande AJ, Cusan M, Rawat VP, Reuter H, Krause A, Pott C, et al. Acute myeloid leukemia is propagated by a leukemic stem cell with lymphoid characteristics in a mouse model of CALM/AF10-positive leukemia. *Cancer Cell.* 2006;10(5):363-74.
10. Krivtsov AV, Twomey D, Feng Z, Stubbs MC, Wang Y, Faber J, et al. Transformation from committed progenitor to leukaemia stem cell initiated by MLL-AF9. *Nature.* 2006;442(7104):818-22.
11. Cho RW, Wang X, Diehn M, Shedden K, Chen GY, Sherlock G, et al. Isolation and molecular characterization of cancer

stem cells in MMTV-Wnt-1 murine breast tumors. *Stem Cells*. 2008;26(2):364-71.

12. Civenni G, Walter A, Kobert N, Mihic-Probst D, Zipser M, Belloni B, et al. Human CD271-positive melanoma stem cells associated with metastasis establish tumor heterogeneity and long-term growth. *Cancer Res*. 2011;71(8):3098-109.
13. Ishikawa F, Yoshida S, Saito Y, Hijikata A, Kitamura H, Tanaka S, et al. Chemotherapy-resistant human AML stem cells home to and engraft within the bone-marrow endosteal region. *Nat Biotechnol*. 2007;25(11):1315-21.
14. Ishizawa K, Rasheed ZA, Karisch R, Wang Q, Kowalski J, Susky E, et al. Tumor-initiating cells are rare in many human tumors. *Cell Stem Cell*. 2010;7(3):279-82.
15. Aguirre-Ghiso JA. Models, mechanisms and clinical evidence for cancer dormancy. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(11):834-46.
16. Pearce DJ, Taussig D, Simpson C, Allen K, Rohatiner AZ, Lister TA, et al. Characterization of cells with a high aldehyde dehydrogenase activity from cord blood and acute myeloid leukemia samples. *Stem Cells*. 2005;23(6):752-60.
17. Pece S, Tosoni D, Confalonieri S, Mazzarol G, Vecchi M, Ronzoni S, et al. Biological and molecular heterogeneity of breast cancers correlates with their cancer stem cell content. *Cell*. 2010;140(1):62-73.
18. Sládek NE, Kollander R, Sreerama L, Kiang DT. Cellular levels of aldehyde dehydrogenases (ALDH1A1 and ALDH3A1) as predictors of therapeutic responses to cyclophosphamide-based chemotherapy of breast cancer: a retrospective study. Rational individualization of oxazaphosphorine-based cancer chemotherapeutic regimens. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2002;49(4):309-21.
19. Diehn M, Cho RW, Lobo NA, Kalisky T, Dorie MJ, Kulp AN, et al. Association of reactive oxygen species levels and radioresistance in cancer stem cells. *Nature*. 2009;458(7239):780-3.
20. Sharma SV, Lee DY, Li B, Quinlan MP, Takahashi F, Maheswaran S, et al. A chromatin-mediated reversible drug-tolerant state in cancer cell subpopulations. *Cell*. 2010;141(1):69-80.
21. Calabrese C, Poppleton H, Kocak M, Hogg TL, Fuller C, Hamner B, et al. A perivascular niche for brain tumor stem cells. *Cancer Cell*. 2007;11(1):69-82.
22. Clevers H. The cancer stem cell: premises, promises and challenges. *Nat Med*. 2011;17(3):313-9.
23. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(7):3983-8.

Factores pronósticos relacionados con la mortalidad en pacientes con cáncer y neutropenia febril

Prognostic factors associated with mortality in patients with cancer and febrile neutropenia

► Pedro Ramos¹, Ricardo Sánchez²⁻⁴, Óscar Gamboa⁴, Andrés Felipe Cardona^{5,6}

¹Departamento de Oncología, Universidad Nacional de Colombia (Bogotá, Colombia).

²Grupo de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cancerología (Bogotá, Colombia).

³Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia (Bogotá, Colombia).

⁴Subdirección de Investigaciones y Salud Pública, Promoción y Prevención; Instituto Nacional de Cancerología (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) (Bogotá, Colombia).

Resumen

Introducción: Los pacientes con neutropenia febril (NF) constituyen una población heterogénea que presenta un riesgo variable para el desarrollo de complicaciones, incluyendo la muerte.

Objetivo: Describir las características clínicas y diversos desenlaces en una cohorte de pacientes con NF, así como las variables que influyeron sobre la mortalidad.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio ambidireccional que incluyó la información de 270 pacientes y 412 episodios de NF, recolectados en el período comprendido entre el 1° de mayo del 2001 y el 31 marzo del 2008, en el Instituto Nacional de Cancerología (INC). Todos los pacientes tenían una neoplasia confirmada, más de 18 años de edad y el diagnóstico de NF. Se evaluaron múltiples variables demográficas, microbiológicas y clínicas, referentes al tratamiento y al desenlace final de los pacientes. Se practicó el análisis univariado y multivariado de las variables que modificaron la supervivencia global.

Resultados: El promedio de edad de los pacientes incluidos fue de 41.6 años; la incidencia de bacteremia fue del 26.5%, siendo el hallazgo microbiológico más frecuente en los hemocultivos el de los gérmenes Gram negativos. La tasa de mortalidad por NF fue de 7.3 por 100.000 pacientes día y en el análisis univariado las variables que se asociaron de forma significativa con la mortalidad fueron: el estado mental (HR 13.34, IC95% 6.34-32.82), la hipotensión (HR 5.4, IC95% 2.77-10.83), la falla renal (HR 5.40, IC95% 2.40-12.12), la deshidratación (HR 6.67, IC95% 3.40-13.08), la falla respiratoria (HR 9.82, IC95% 8.48-20.01) y la fungemia (HR 4.88, IC95% 1.46-16.30). Los análisis univariado y multivariado descartaron que la bacteremia se hubiera asociado con la mortalidad. En el análisis multivariado la mortalidad solo se modificó por la falla respiratoria (HR 4.23, IC95% 1.87-9.59) ante la alteración del estado mental (HR 3.96, IC95% 1.61-9.75) y por la deshidratación (HR 2.49, IC95% 1.10-5.65).

Conclusión: La tasa de mortalidad por NF fue comparable con lo reportado previamente por la literatura médica. La bacteremia no modificó la mortalidad, pero sí otros factores que podrían ayudar a identificar pacientes de alto riesgo.

Palabras clave: Neutropenia, fiebre, bacteremia, pronóstico, factores de riesgo.

Abstract

Introduction: Febrile neutropenia (FN) patients represent a heterogeneous population having a variable risk of developing complications, including death.

Objectives: Describing clinical characteristics and outcomes in a cohort of FN patients, as well as the variables influencing mortality.

Materials and methods: An ambidirectional study was made to include information concerning 270 patients and 412 episodes of FN which was collected from the 1st May 2001 to the 31st March 2008 at the Instituto Nacional de Cancerología (INC) in Bogotá, Colombia. All the patients included in the study had confirmed neoplasia, were over 18 years old and had been diagnosed with a FN. Demographic, microbiological and clinical variables concerning the patients' treatment and final outcome were evaluated. The variables modifying overall survival were submitted to univariate and multivariate analysis.

Results: The patients' average age was 41.6 years; bacteremia incidence was 26.5%, microbiological findings being most

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Pedro Ramos, MD. Departamento de Oncología, Universidad Nacional de Colombia (Bogotá, Colombia).

Dirección: Carrera 45 N° 26-85. **Teléfono:** no disponible. **Correo electrónico:** pramos@yahoo.com

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

Declaración de conflictos de interés: ninguno.

frequent in Gram-negative germ haemocultures. The FN mortality rate was 7.3 per 100,000 patients per day and univariate analysis of variables significantly associated with mortality revealed the following hazard ratios (HR): mental state (HR 13.34, 6.34-32.82 95%CI), hypotension (HR 5.4, 2.77-10.83 95%CI), renal failure (HR 5.40, 2.40-12.12 95%CI), dehydration (HR 6.67, 3.40-13.08 95%CI), respiratory failure (HR 9.82, 8.48-20.01 95%CI) and fungemia (HR 4.88, 4.16-16.30 95%CI). Both univariate and multivariate analysis rejected bacteremia being associated with mortality. Mortality was only modified by respiratory failure in multivariate analysis (HR 4.23, 1.87-9.59 95%CI), compared to altered mental state (HR 3.96, 1.61-9.75 95%CI) and dehydration (HR 2.49, 1.10-5.65 95%CI).

Conclusions: The mortality rate due to FN was comparable to that reported in the medical literature. Bacteremia did not modify mortality; however, it did modify other factors which could support identifying high risk patients.

Key words: Neutropenia, fever, bacteremia, prognosis, risk.

Introducción

Históricamente, Bodey fue el primero en presentar la evolución de los pacientes con leucemia hospitalizados por infección tras la administración de agentes citotóxicos; desde 1966 discriminó el valor del recuento leucocitario y algunos factores asociados al pronóstico en sujetos con bacteremia grave y cáncer. De dicha recopilación resultó patente que la neutropenia prolongada (mayor a una semana), así como la ausencia de control de la enfermedad, tenía una relación desfavorable con la supervivencia¹. En paralelo, Pizzo y colaboradores confirmaron la importancia de la demora en la instauración del tratamiento en pacientes con infección y cáncer, documentando una disminución en el riesgo de muerte a corto plazo del 30% cuando la intervención específica se instaura en las primeras 24 horas². Tempranamente, Schimpff delineó el concepto de doble cobertura incluyendo gérmenes Gram positivos y *Pseudomonas aeruginosa*, régimen que aún impera en la gran mayoría de los protocolos³. En la década de 1980, se perfiló el estándar actual de manejo al introducirse la adición de los antifúngicos ante la persistencia de la fiebre, y el mantenimiento de los antibióticos hasta la recuperación medular con la intención de evitar las bacteremias disruptivas^{4,5}. De igual forma, la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) confirmó la utilidad de la anfotericina B en pacientes con sintomatología mantenida y alto riesgo, así como la importancia de reservar los glucopéptidos en casos de alta prevalencia de *Streptococcus viridans* resistente a la penicilina^{5,6}. Una de las rupturas conceptuales más significativas en el proceso diagnóstico y terapéutico de la NF fue la introducción de las guías de práctica clínica promovidas por la Infectious Diseases Society of America (versión 2002), que aconsejó utilizar la vancomicina en pacientes con infecciones relacionadas con el uso de dispositivos endovasculares, en presencia de colonización por *Staphylococcus* resistente a meticilina,

cuando hubiere deterioro cardiovascular o bacteremia por un Gram positivo en espera de su tipificación^{7,8}.

La tasa de hospitalizaciones por neutropenia en los Estados Unidos en el año 1999 se estimó en 0.22 casos por 1.000 personas y una de las evaluaciones más confiables citadas en la literatura sugiere una incidencia de 7.83 casos por 1.000 pacientes con cáncer, mientras la mortalidad hospitalaria oscila en alrededor del 7% (una muerte por cada 14 hospitalizaciones). Entre los pacientes que reciben quimioterapia, la tasa de incidencia de hospitalización por neutropenia es de 34 casos por cada 1.000 pacientes, siendo más frecuente para quienes tienen leucemias (178 casos), linfoma no Hodgkin (88.6 casos), linfoma Hodgkin (18.3 casos), carcinoma de páncreas (111.3 casos), cáncer de pulmón (51.8 casos) y carcinoma gástrico (29.8 casos)⁹. Quienes presentan NF constituyen una población heterogénea con factores de riesgo disímiles que suelen ser parcialmente modulables. Por este motivo, distintos estudios se han dirigido hacia el tratamiento individualizado basado en el nivel de riesgo. El primer sistema pronóstico se debe a Talcott, quien publicó una revisión retrospectiva que incluyó un 50% de pacientes con tumores hematológicos que distorsionaron la interpretación de los resultados en otros segmentos poblacionales¹⁰. Este investigador discriminó cuatro grupos: uno en el que se documentó neutropenia de forma incidental; el segundo, que contempló sujetos con NF que presentaban algún signo de deterioro clínico; el tercero, que incluyó pacientes con leucemia que no habían entrado en remisión completa después del primer ciclo; y el último, comprende el resto de los pacientes¹⁰. La validación del estudio encontró que el 5% de los pacientes considerados de bajo riesgo desarrolló complicaciones; hallazgo que desestimó su uso regular tras el reporte del grupo de la Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). Este último evaluó 1.531 pacientes de 15 países, documentando ocho variables que constituyeron factores de

riesgo independientes, capaces de modificar el curso clínico y los desenlaces tras el diagnóstico de una NF (presencia de síntomas leves, hipotensión, antecedente de EPOC, infección fúngica previa, deshidratación que requiere fluidoterapia, presentación de síntomas moderados, requerimiento de hospitalización y edad mayor a 60 años). Cada uno de estos ítems tiene un valor que sumado presenta un punto máximo de 26 (a más puntos, mejor pronóstico), identificando el grupo de bajo riesgo cuando se obtiene una calificación mayor o igual a 21. En estos casos, el modelo MASCC tiene una sensibilidad del 80%, especificidad del 71%, un valor predictivo positivo del 94% y un valor predictivo negativo del 39%^{11,12}.

Por su parte, en América Latina, Gómez-Roca y colaboradores desarrollaron un estudio similar que permitió

documentar como factores modificadores del pronóstico en pacientes hospitalizados con NF: a la hipotensión arterial (OR 7.0), la presencia de cualquier comorbilidad mayor (OR 8.5), el hallazgo de taquipnea (OR 2.8) y la evidencia de un foco clínicamente evidente (OR 2.1)¹³.

Los métodos descritos son útiles e interesantes en tanto que han aportado un mayor conocimiento sobre el paciente con NF, pero por desgracia varios aspectos metodológicos dificultan su implementación en la práctica clínica regular. Una de las principales objeciones es que no fueron desarrollados *ex profeso* para esa finalidad, por lo que es posible que se necesiten variables específicas distintas. Por otra parte, estos sistemas se han construido sobre la base de tratar de identificar a un grupo de alto riesgo que puede ser muy diferente entre sí, lo que determina una tasa de error que puede superar el 10%, cifra que parece inaceptable para la toma de decisiones críticas¹⁴.

El presente trabajo busca describir las características demográficas y clínicas de un grupo de pacientes con NF tratados en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) de Bogotá, evaluando la asociación de diversos factores con la mortalidad.

Materiales y métodos

Se identificaron 412 episodios de neutropenia febril desde el 1 de mayo del 2001 hasta el 31 de marzo del 2008, siguiendo un patrón bidireccional (318 casos con un componente retrospectivo y 84 prospectivo, con un seguimiento no inferior a 30 días). Todos se obtuvieron a través del registro institucional del INC confirmando la presencia de fiebre (definida como una temperatura oral de 38.3 °C en una sola toma o cualquier valor mayor o igual a 38 °C sostenido por más de una hora) y neutropenia (recuento de neutrófilos < 1.000/ml, incluyendo los polimorfonucleares). Para todos los casos el término de infección microbiológica se empleó cuando se aisló un patógeno de un espécimen estéril, cultivado o encontrado en una biopsia. El concepto de infección clínicamente definida se utilizó cuando se documentó fiebre acompañada de rasgos clínicos indicativos de respuesta inflamatoria como, por ejemplo, la presencia de infiltrados pulmonares, alteraciones en la piel o tejidos blandos y diarrea, y la fiebre de origen desconocido cuando este signo no tuvo relación con alguna evidencia de compromiso imagenológico o microbiológico.

Tabla 1. Características de los pacientes en estudio

Variables	Número de casos	Porcentaje (%)
Edad		
< 65	367	89.08
> 65	45	10.92
Sexo		
Masculino	187	45.39
Femenino	225	54.61
Diagnóstico		
Hematológico	245	59.47
Linfoma	78	18.93
Sólidos	89	21.60
Condición enfermedad		
Activa	372	90.29
Inactiva	40	9.71
Bacteremia		
Sí	110	26.70
No	302	73.30
Infección nosocomial		
Sí	228	55.34
No	184	44.66
Tipo de quimioterapia		
Estándar	140	33.98
Intensiva	272	66.02
Foco infeccioso		
Sí	267	64.81
No	145	36.19
Hipotensión		
Sí	41	9.95
No	371	90.05
Deshidratación		
Sí	63	15.29
No	349	84.71
Mucositis		
No	294	71.36
Leve	55	3.35
Moderada	41	9.95
Severa	22	5.34
Grado de neutropenia		
Leve	70	16.99
Moderada	132	32.04
Severa	210	50.97
Alteración mental		
Sí	21	5.10
No	391	94.90
Falla respiratoria		
Sí	42	10.19
No	370	89.81
Falla renal		
Sí	21	5.10
No	391	94.90

Los objetivos del estudio fueron describir las características demográficas y clínicas de los pacientes con NF y su asociación con la mortalidad haciendo énfasis en la presencia de bacteremia (aislamiento microbiológico de sangre sin evidencia de cualquier otro foco de infección). Para realizar el análisis estadístico se utilizó la plataforma *Stata 9.0*, empleando pruebas de hipótesis de dos colas con un nivel de significancia ≤ 0.05 . La descripción de las variables categóricas se hizo en términos de la distribución de frecuencias absolutas y acumuladas usando tablas, gráficos y textos. La mención de las variables continuas se hizo mediante el uso de medidas de tendencia central (media o mediana) y de dispersión (desviación estándar, rangos intercuartílicos), y la frecuencia de los eventos de interés se presentó como incidencia acumulada incluyendo sus intervalos de confianza. Las estimaciones temporales se hicieron utilizando el modelo no paramétrico del límite del producto (método de Kaplan-Meier) y sus funciones se compararon mediante la prueba *Log-rank*. Con el fin de valorar los factores que influyeron sobre los tiempos, se realizó un análisis multivariado utilizando el modelo proporcional de Cox (introducir).

En todos los casos, el Departamento de Investigación Clínica del INC llevó a cabo un seguimiento de los registros de información, del patrón de recolección de los datos y su calidad, haciendo observaciones continuas para optimizar el número de ítems recolectados. Tras el levantamiento del archivo de documentación se encontró una proporción de datos faltantes inferior al 3%.

Resultados

Después de la revisión de 850 historias, se incluyeron 270 pacientes que presentaron 412 episodios de NF, las cuales fueron documentadas hasta el 31 de marzo del 2008. La edad media de los sujetos en estudio fue de 41.6 años (DE ± 16.8), con un rango que osciló entre los 18 y 89 años. El sexo femenino representó el 54.6% de los casos y se identificaron 225 episodios de NF entre las mujeres y 187 en los hombres. Las neoplasias hematológicas fueron el diagnóstico dominante entre quienes presentaron NF (78.3%), mientras los tumores sólidos solo aportaron la quinta parte de los pacientes. Entre las leucemias, linfomas y los tumores sólidos se encontraron 245, 78 y 89 episodios de NF, respectivamente. En la mayoría de los pacientes (90.3%/372 episodios de NF)

la enfermedad estaba activa y no controlada, y la tasa de mortalidad global fue de 22 por 100 pacientes/mes.

En el 73.3% de los pacientes no se halló bacteremia (302 episodios de NF), en el 64.8% se documentó una infección clínicamente evaluable (267 episodios de NF), y en el 35.1% la fiebre relacionada a la NF no tuvo un origen conocido. En 228 (54.3%) de los eventos, la NF estuvo asociada a una infección secundaria al cuidado hospitalario (nosocomial), en el 66% de los casos (272 episodios de NF) la quimioterapia se consideró intensiva, y en el 17%, 32% y 51% la neutropenia fue leve, moderada y severa, respectivamente. En 116 de los episodios de NF se halló mucositis que resultó ser leve en 55, moderada en 41 y severa en 22.

El número promedio de neutrófilos al inicio del episodio de NF fue de 213 por decilitro (DE ± 258) y los gérmenes hallados con mayor frecuencia en los cultivos fueron los Gram negativos (68 casos), seguidos por los Gram positivos (31 casos), las infecciones polimicrobianas (11 casos) y los hongos (6 casos). Como se discrimina en las tablas 2 y 3, los patógenos más importantes fueron: *Escherichia coli* (31 episodios), *Staphylococcus aureus* (22 episodios), *Pseudomonas aeruginosa* (11 episodios), *Klebsiella pneumoniae* (7 episodios) y *Candida sp* (6 episodios).

Tabla 2. Gérmenes aislados en los hemocultivos

Germen	Número de casos	Porcentaje (%)
<i>Escherichia coli</i>	31	26.72
<i>Staphylococcus aureus</i>	22	18.96
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	11	9.48
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7	6.00
<i>Cándida</i>	6	5.17
<i>Streptococcus pyogenes</i>	5	4.31
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4	3.44
<i>Estafilococos hemolíticos</i>	3	2.58
<i>Proteus mirabilis</i>	3	2.58
<i>Enterococcus faecium</i>	2	1.72
<i>Staphylococcus hominis</i>	1	0.86
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	0.86
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	0.86
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	0.86
<i>Klebsiella orbata</i>	1	0.86
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	0.86
<i>Enterococcus</i>	1	0.86
<i>Streptococcus viridans</i>	1	0.86
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	0.86
<i>Morganella morganii</i>	1	0.86
<i>Aeromonas hydrophila</i>	1	0.86
Otros	11	9.48
Total	116	100

Tabla 3. Aislamiento de acuerdo con el tipo de germen

Gémenes aislados	Número de casos	Porcentaje (%)
Ninguno	296	72
Gram negativos	68	16.5
Gram positivos	31	7.5
Polimicrobiana	11	2.6
Fungemias	6	1.4
Total	412	100

La bacteremia fue más frecuente entre los pacientes con neoplasias hematológicas respecto de aquellos con tumores sólidos ($p = 0.03$), y en los pacientes con infección nosocomial fue más usual la presencia de hemocultivos positivos ($p = 0.02$). La presentación de bacteremia también resultó más común en los pacientes con un recuento de neutrófilos menor a 500 por milímetro cúbico ($p = 0.02$) y entre quienes tuvieron falla renal ($p = 0.02$). La tabla 4 discrimina la presencia de bacteremia con diversas características clínicas y desenlaces.

La mortalidad global por NF en esta población fue de 9.4%, variable alterada por el tipo de foco infeccioso (HR 1.1, IC95% 1.0-1.2; $p = 0.037$), por la presencia de hipotensión (HR 5.4, IC95% 2.7-10.8; $p = 0.00001$), por el nivel de deshidratación (HR 6.2, IC95% 2.6-14.1; $p = 0.000001$), la alteración de la esfera mental (HR 13.3, IC95% 6.3-32.8; $p = 0.00001$), la falla renal (HR 5.4, IC95% 2.4-12.1; $p = 0.00001$), y por el diagnóstico de una alteración micótica (HR 4.8, IC95% 1.4-16.3; $p = 0.004$). El anexo 1 incluye los resultados del análisis univariado para la mortalidad y las figuras 1 a 5 muestran su representación gráfica.

El análisis multivariado que evaluó interacciones de segundo y tercer orden, permitió reconocer cinco variables positivas que modificaron la SG en los pacientes con NF. Estas fueron: la alteración del estado de consciencia, la presencia de falla respiratoria, el grado

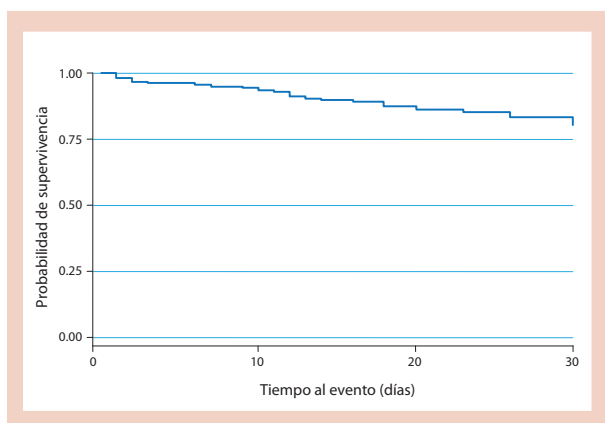
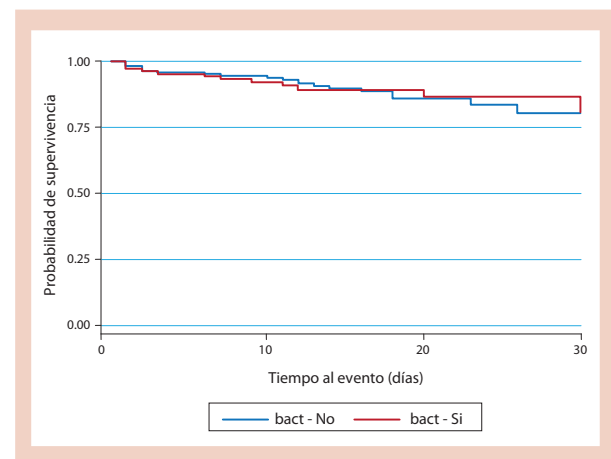
Tabla 4. Análisis multivariado

Variable	HR	IC95%	P
Bacteremia	0.86	0.412-1.796	0.690
Condición de la enfermedad	5.62	0.749-42.13	0.093
Alteración mental	3.96	1.614-9.753	0.003
Falla respiratoria	4.23	1.87-9.59	0.001
Deshidratación	2.49	1.10-5.65	0.028

de deshidratación, el estado basal de la enfermedad tumoral y la presencia de bacteremia (información adicional en los anexos 1 a 3).

Discusión

En las últimas dos décadas se ha documentado un interés creciente en estratificar los pacientes con NF según su pronóstico, para modificar el soporte y tratamiento primario y así disminuir la mortalidad. El estudio que permitió difundir los niveles de riesgo fue desarrollado por el grupo MASCC, que encontró una sensibilidad y especificidad intermedias con un elevado valor predictivo positivo que facilita un aumento en la tasa de error al momento de clasificar a los pacientes. Este efecto se intentó modular modificando el punto de corte a 22, hecho que aumentó el margen de error de la clasificación hasta un 45% por una pérdida de la especificidad, pero con un ascenso del valor predictivo positivo hasta el 97%¹⁴. Algunos críticos han mencionado que el estudio MASCC soslaya el valor del tratamiento de soporte. No obstante, y emulando los principios de esta investigación, nuestro estudio intentó establecer la asociación entre la mortalidad y el diagnóstico de NF, contemplando diferentes modelos pronósticos. Tal vez el punto más relevante fue establecer la ausencia de asociación entre la bacteremia y la mortalidad, alterada

**Figura 1.** Supervivencia global**Figura 2.** Curva de supervivencia según la presencia de bacteremia

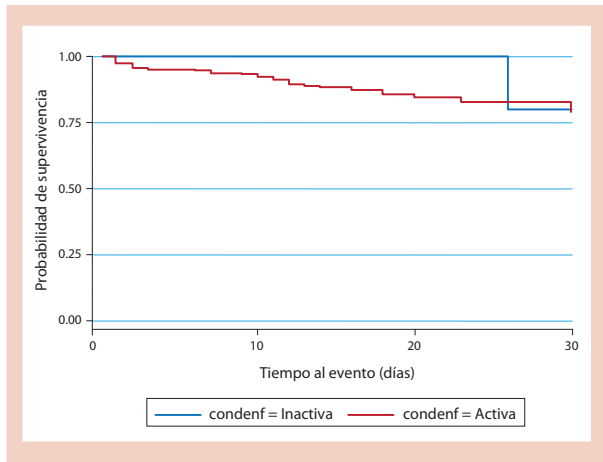


Figura 3. Supervivencia global según la condición basal de la enfermedad tumoral

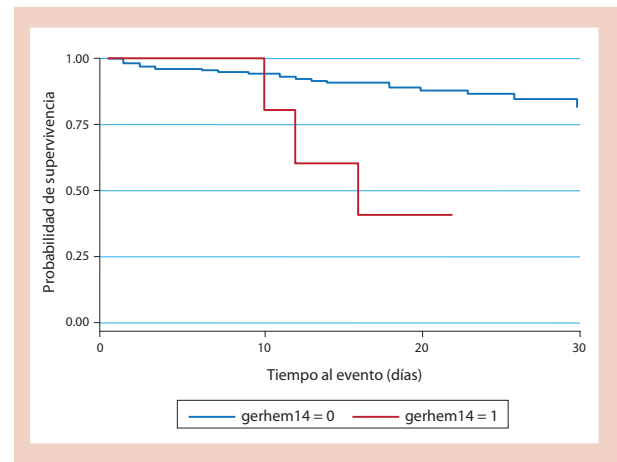


Figura 5. Supervivencia global según la presencia de fungemia

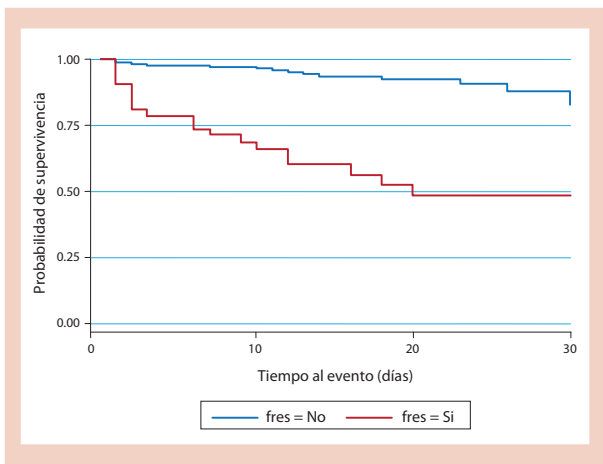


Figura 4. Supervivencia global según la presencia de falla respiratoria

por factores relacionados como el estado mental, la deshidratación y la falla respiratoria.

Recientemente, Puentes y colaboradores describieron el comportamiento demográfico, la morbilidad y la mortalidad de una cohorte de 125 pacientes tratados con cefepime en el Hospital San Ignacio de Bogotá¹⁵; de los sujetos fallecidos, el 61% eran mujeres, la totalidad tenía como base una neoplasia hematológica, ninguno de ellos había referido profilaxis antimicrobiana, el 27.7% tuvo manejo previo con un factor estimulante para el crecimiento de colonias y cerca de la mitad presentaba una o más comorbilidades. En el 22% no se documentó un foco infeccioso, y entre quienes sí fue posible, los hemocultivos resultaron positivos en el 65%. Los aislamientos microbiológicos más frecuentes en las bacteremias fueron: *Escherichia coli* (36%), *Pseudomonas spp* (18%) y *Staphylococcus aureus* (18%). Globalmente, la literatura científica reporta una mortalidad general para la NF que oscila entre el 6% y

el 20%^{16,17}. En la década de los 90, Carranza encontró una mortalidad por NF en el INC del 25%, cifra que se redujo en un 15.5% para la presente serie gracias al uso de medidas de soporte temprano y a la correcta tipificación de los pacientes según su pronóstico (archivo histórico del INC).

Hace poco, Cortés y colaboradores tipificaron 130 episodios de NF encontrados en 104 pacientes tratados en el INC, documentando que el 86% de los sujetos tenía desórdenes hematológicos, que el sitio de infección fue evaluable en el 65%, el 46.4% presentó infecciones por Gram negativos, el 38.4% por Gram positivos, el 8.0% por hongos y el 7.1% por parásitos. En este estudio, la mortalidad fue del 7.7%, cifra próxima a lo encontrado por nosotros en un diferente período temporal. El único factor que modificó la mortalidad en el análisis multivariado realizado por Cortés fue el uso adecuado de la terapia antimicrobiana empírica (OR 0.17, IC95% 0.034-0.9; $p = 0.037$) que fue inapropiada en el 50% de los casos evaluados en contraposición del 13% de los supervivientes. Estos hallazgos dejaron entrever la influencia del uso inapropiado de los antibióticos en centros como el nuestro; evento que ha favorecido el incremento de infecciones por Gram negativos en pacientes neutropénicos, resistentes a los carbapenémicos y a cefalosporinas de amplio espectro (28%)¹⁸.

Otras variables reportadas previamente que modificaron la mortalidad en nuestro estudio fueron el grado de deshidratación, la falla respiratoria, la presencia de falla renal y alguna infección micótica. La depleción del volumen circulante que conlleva al daño de algún órgano blanco podría modularse

intentando la recuperación volumétrica en un formato más agresivo. Schwenk y colaboradores describieron hace una década la asociación entre neutropenia febril y deshidratación intracelular temprana; evento que limita la actividad metabólica y la respuesta al estrés durante la infección¹⁹. La personalización del manejo integral de los pacientes con cáncer ha favorecido la introducción de la profilaxis antimicrobiana para casos seleccionados²⁰. Por el impacto negativo de las infecciones micóticas en los pacientes neutropénicos tratados en el INC, cabe la discusión sobre la utilidad de la profilaxis antifúngica. Recientemente, Ziakas y colaboradores demostraron una reducción significativa de las infecciones por hongos (OR 0.43, IC95% 0.31-0.60; NNT = 20) en 3.979 pacientes incluidos en un metaanálisis convencional que también impactó la mortalidad (OR 0.49, IC95% 0.30-0.80; NNT = 53) atribuible. El haber establecido un tiempo de seguimiento a 30 días supone una fortaleza para discriminar el sesgo relacionado con la presentación de episodios

prolongados de infección. Este dato permitió modelar la supervivencia estableciendo que la mortalidad por NF puede cambiar en Colombia con el uso correcto de las escalas para establecer el pronóstico y con la instauración temprana y adecuada del tratamiento antimicrobiano. La mayor limitación del presente trabajo se relaciona con la recolección retrospectiva de la información que limita su calidad y validez externa.

Conclusiones

Pocos estudios han valorado el comportamiento de la neutropenia febril y sus variables modificadoras en el entorno a nivel local. El presente trabajo contribuye con información valiosa respecto de las variables que modifican el curso de la NF en una institución de referencia para Colombia. La bacteremia no se asoció con la mortalidad, pero sí con el estado mental, la deshidratación, y las fallas renal y respiratoria. Es importante diseñar estrategias que permitan modificar la presentación de estos desenlaces en nuestros pacientes.

Referencias

1. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med.* 1966;64(2):328-340.
2. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med.* 1982;72(1):101-111.
3. Schimpff S, Satterlee W, Young VM, Serpick A. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *N Engl J Med.* 1971;284(19):1061-1065.
4. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG, et al. Duration of empiric antibiotic therapy in granulocytopenic patients with cancer. *Am J Med.* 1979;67(2):194-200.
5. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med.* 1989;86(6 Pt 1):668-672.
6. Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) International Antimicrobial Therapy Cooperative Group and the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group. *J Infect Dis.* 1991 May;163(5):951-8. Erratum in: *J Infect Dis.* 1991 Oct;164(4):832.
7. Rolston KV. The Infectious Diseases Society of America 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in patients with cancer and neutropenia: salient features and comments. *Clin Infect Dis.* 2004 Jul 15;39 Suppl 1:S44-8.
8. Wade JC, Glasmacher A. Vancomycin does not benefit persistently febrile neutropenic people with cancer. *Cancer Treat Rev.* 2004;30(1):119-26.
9. Freifeld A, Sankaranarayanan J, Ullrich F, Sun J. Clinical practice patterns of managing low-risk adult febrile neutropenia during cancer chemotherapy in the USA. *Support Care Cancer.* 2008;16(2):181-91.
10. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, Goldman L. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med.* 1988;148(12):2561-2568.
11. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol.* 2000;18(16):3038-3051.
12. Uys A, Rapoport BL, Anderson R. Febrile neutropenia: a prospective study to validate the Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC) risk-index score. *Support Care Cancer.* 2004;12(8):555-560.
13. Gómez-Roca C, Rivero M, Krupitzki H, Novillo A, Lapadula MM, et al. Factores de mal pronóstico en pacientes internados con neutropenia al inicio del episodio febril. *Medicina (B. Aires).* 2006;66(5):385-391.
14. Carmona Bayonas A, Herrero JA, Martínez J, Marín M, et al. Neutropenia febril: análisis de los factores pronósticos y el tratamiento adaptado al riesgo. Revisión crítica. *Oncología.* 2006;29(5):206-218.
15. Puentes GA, Quiroga C, Álvarez CA, Támara JR, Ruiz A. Características demográficas, morbilidad y mortalidad de los pacientes adultos con neutropenia febril tratados con cefepima. *Rev Chilena Infectol.* 2012;29(3):322-328.
16. Segal BH, Freifeld AG, Baden LR, Brown AE, Casper C, Dubberke E, et al. Prevention and treatment of cancer-related infections. *J Natl Compr Canc Netw.* 2008;6(2):122-74.

- 17. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston KV, Bodey GP. Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. Clin Infect Dis. 1997;25(2):247-59.
- 18. Cortés JA, Cuervo S, Gómez CA, Bermúdez D, Martínez T, Arroyo P. Febrile neutropenia in the tropics: a description of clinical and microbiological findings and their impact on inappropriate therapy currently used at an oncology reference center in Colombia. Biomédica. 2013;33(1). (en prensa)

- 19. Schwenk A, Schlottmann S, Kremer G, Diehl V, Salzberger B, Ward L. Fever and sepsis during neutropenia are associated with expansion of extracellular and loss of intracellular water. Clin Nutr. 2000 Feb;19(1):35-41.
- 20. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Vidal L, Lawrie TA, van de Wetering MD, et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jan 18;1:CD004386. doi: 10.1002/14651858.CD004386.pub3.

Anexo 1. Variables del modelo estratificado por la condición de la enfermedad

Variable	Razón de riesgo	Error estándar	Z	IC95%
Estado mental alterado	3.84	1.75	2.96	1.57-9.38
Deshidratación	2.43	1.01	2.15	1.08-5.49
Bacteremia	0.87	0.32	- 0.37	0.41-1.80
Falla renal	4.84	2.05	3.72	2.11-11.13

Anexo 2. Comparación de los desenlaces entre los pacientes con y sin bacteremia

Variables	Bacteremia	Sin bacteremia	Porcentaje (%)
Edad			
< 65	98(26)	274(74)	0.99
> 65	12(27)	33(73)	
Sexo			
Masculino	53(28)	134(72)	0.49
Femenino	57(25)	168(75)	
Diagnóstico			
Hematológico	68(28)	177(72)	0.03
Linfoma	27(35)	51(65)	
Sólidos	15(17)	74(83)	
Condición enfermedad			
Activa	96(26)	276(74)	0.21
Inactiva	14(35)	26(65)	
Infección nosocomial			
Sí	71(31)	157(69)	0.02
No	39(21)	145(79)	
Tipo de quimioterapia			
Estándar	30(21)	110(79)	0.83
Intensiva	80(29)	192(71)	
Foco infeccioso			
Sí	73(27)	194(73)	0.68
No	37(26)	108(74)	
Hipotensión			
Sí	13(32)	28(68)	0.44
No	97(26)	274(74)	
Deshidratación			
Sí	21(33)	42(67)	0.19
No	69(25)	260(75)	
Mucositis			
No	74(25)	220(75)	0.73
Leve	17(31)	38(69)	
Moderada	12(29)	29(71)	
Severa	7(32)	15(68)	
Grado de neutropenia			
Leve	10(14)	60(86)	0.02
Moderada	43(36)	89(64)	
Severa	57(27)	153(73)	
Alteración mental			
Sí	8(38)	13(62)	0.22
No	102(26)	280(74)	
Falla respiratoria			
Sí	14(33)	28(67)	0.30
No	96(26)	274(74)	
Falla renal			
Sí	10(48)	11(52)	0.02
No	100(26)	291(74)	
Estratificado			
Retrospectivo	87(27)	241(73)	0.87
Prospectivo	23(27)	61(73)	

Anexo 3. Comparación de la mortalidad respecto de diversas variables

Variables	Mortalidad %	P
Bacteremia		
Sí	10.91	0.54
No	8.94	
Edad		
< 65	9.81	0.49
> 65	6.67	
Sexo		
Masculino	9.63	0.92
Femenino	9.33	
Diagnóstico		
Hematológico	9.80	0.55
Linfoma	11.54	
Sólidos	6.74	
Condición enfermedad		
Activa	10.22	0.11
Inactiva	2.50	
Infección nosocomial		
Sí	11.40	0.13
No	7.07	
Tipo de quimioterapia		
Estándar	10	0.79
Intensiva	9.19	
Foco infeccioso		
Sí	11.61	0.044
No	5.52	
Hipotensión		
Sí	36.59	0.0000
No	6.47	
Deshidratación		
Sí	31.75	0.000
No	5.44	
Mucositis		
No	9.52	0.39
Leve	9.09	
Moderada	4.88	
Severa	18.18	
Grado de neutropenia		
Leve	4.29	0.19
Moderada	12.12	
Severa	9.52	
Alteración mental		
Sí	66.67	0.000
No	6.39	
Falla respiratoria		
Sí	45.24	0.000
No	5.41	
Falla renal		
Sí	38.10	0.000
No	7.93	
Estratificado		
Retrospectivo	8.84	0.39
Prospectivo	11.90	
Germen		
Ninguno	8.11	0.004
Gram positivos	3.23	
Gram negativos	13.24	
Hongos	50.00	
Mixtas	18.18	

Anexo 4. Glosario

Término	Definición
Infección nosocomial o intrahospitalaria	Infección contraída por pacientes ingresados en un recinto de atención sanitaria.
Severidad de la neutropenia	<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia febril severa: episodio febril relacionado con neutropenia absoluta, definido como un recuento de neutrófilos menor o igual a 1.000 células/ml. • Neutropenia leve a moderada: fiebre relacionada con un conteo de neutrófilos mayor a 100 células/ml y menor o igual a 1.000 células/ml o en presencia de una tendencia decreciente.

Sensibilidad del TTPa en la detección de una deficiencia de factores de coagulación

aPTT sensitivity in the detection of coagulation factors deficiency

► Milton Lombana¹, Gloria Ramos¹, Ana Milena Torres², Pablo Sanabria³

¹Servicio de Hematología y Oncología, Hospital Militar Central, Universidad Militar Nueva Granada (Bogotá, Colombia).

²Departamento de Epidemiología, Universidad El Bosque (Bogotá, Colombia).

³Departamento de Bioestadística, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada (Bogotá, Colombia).

Resumen

Objetivos: Determinar la sensibilidad del TTPa con el reactivo Actin FSL para la detección de pacientes con déficit de factores de coagulación comparada con el estándar de referencia, que es la determinación directa del nivel de actividad de factores de coagulación por método coagulométrico de un paso.

Métodos: Población: pacientes del Hospital Militar Central (Bogotá, Colombia) con determinación de TTPa por Actin FSL y de niveles de factores de coagulación solicitados por sospecha de trastornos de hemostasia durante el período de junio del 2009 a febrero del 2011. Tipo de estudio: analítico de corte transversal de validación de pruebas diagnósticas. A todos los pacientes se les aplicó la prueba por evaluar, TTPa con Actin FSL y el estándar de referencia, de manera independiente a sus resultados.

Resultados: De junio del 2009 a febrero del 2011, se incluyeron 133 pacientes con realización de TTPa por Actin FSL y medición de factores de coagulación de manera concomitante. En la población total estudiada, la sensibilidad del TTPa fue del 98.7% con un LR- de 0.02. Ningún paciente con deficiencia severa de factores de coagulación (definida como un valor < 1%) presentó un valor de TTPa < 32.1 seg. El análisis por regresión lineal demostró que no existe relación entre el porcentaje de actividad de los factores de coagulación y el valor del TTPa en segundos.

Conclusiones: El TTPa con Actin FSL bajo una técnica estandarizada tiene alta sensibilidad en la detección de disminución de factores de coagulación, y un resultado normal hace muy improbable encontrar déficit de algún factor, por determinación directa.

Palabras clave: Diagnóstico, tiempo de tromboplastina parcial, factores de coagulación sanguínea.

Abstract

Objectives: Determine the sensitivity of aPTT reagent with Actin FSL for the detection of patients with clotting factor deficiency compared with the reference standard which is the direct determination of the level of coagulation factor activity by a coagulometric method at one step.

Methods: Population: Patients from the Hospital Militar Central (Bogotá, Colombia) with aPTT determination by Actin FSL and clotting factor levels requested for suspected disorders of hemostasis during the period June 2009 to February 2011. Type of study: Analytic cross sectional of validation of diagnostic tests.

All patients were administered the test to evaluate for Actin FSL aPTT and the gold standard, independently of their results.

Results: From June 2009 to February 2011 were included 133 patients with aPTT by conducting Actin FSL and measurement of clotting factors concurrently. In the total study population, the sensitivity of the aPTT was 98.7% with a negative LR of 0.02. No patient with severe deficiency of coagulation factors (defined as a value < 1%) had a value of aPTT < 32.1 seg. Linear regression analysis showed no correlation between the percentage of activity of coagulation factors and the aPTT value in seconds.

Conclusions: The sensitivity of aPTT with Actin FSL under a standardized technique has high sensitivity in the detection of decreased coagulation factors and a normal result is very unlikely to find any factor deficiency, by direct determination.

Key words: Diagnosis, partial thromboplastin time, blood clotting factors.

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Milton Lombana, MD. Servicio de Hematología y Oncología, Hospital Militar Central, Universidad Militar Nueva Granada (Bogotá, Colombia).

Dirección: calle 44C N°45-53 Rafael Núñez. **Teléfono:** 704 7735. **Correo electrónico:** miltonlombana@gmail.com

Fecha de recepción: 10 de junio de 2012. **Fecha de aprobación:** 15 de septiembre de 2012.

Declaración de conflictos de interés: ninguno.

Fuente de financiación: Los métodos diagnósticos que de manera rutinaria requiere el paciente en su valoración clínica fueron cubiertos por su entidad prestadora de servicios de salud; aquellos que no correspondan a su valoración clínica rutinaria y los adicionales por necesidad del estudio fueron cubiertos directamente por los investigadores.

Introducción

El uso del TTPa (tiempo de tromboplastina parcial activado) como prueba de tamización para la detección de pacientes con deficiencias de factores de coagulación ha sido ampliamente usado desde hace ya más de 50 años¹.

Actualmente, es una herramienta importante al momento de valorar pacientes con sospecha de deficiencias de factores, para monitorizar pacientes anticoagulados con heparina y para detección de sujetos con sospecha de anticoagulante lúpico^{2,3}.

Sin embargo, la sensibilidad de todos los reactivos usados en esta prueba para detectar deficiencias de factores es variable, por lo cual tradicionalmente se ha recomendado que, ante la alta sospecha clínica de trastorno hemorrágico, se debería solicitar directamente el nivel de actividad del factor de coagulación, considerando la posibilidad de resultados falsos negativos con TTPa⁴.

Esta asunción puede cambiar en la medida en que se han perfeccionado nuevos reactivos que brindan resultados con alta sensibilidad y se ha sugerido que, con el uso de estas pruebas, no es necesaria la realización de estudios de factores de coagulación si el resultado es normal⁵.

La diversidad de métodos ha llevado a múltiples estudios comparativos que han demostrado diferencias en la capacidad para detectar deficiencias según el reactivo empleado⁶. Estos han evidenciado que parece existir una ventaja de Actin FSL comparada con otros reactivos, especialmente por una mayor sensibilidad para la detección de deficiencia de factor VIII (FVIII) y factor IX (FIX)⁷.

De manera contraria, Lawrie y colaboradores⁸ reportaron sensibilidades bajas para Actin FSL con falla para la detección de deficiencias de factor VIII, IX, XI y XII del 5.6, 36.4, 30.4 y 72.2%, respectivamente. No obstante, su metodología es diferente a la actualmente usada en nuestro laboratorio. Recientemente, Bowyer y colaboradores efectuaron un estudio con mezcla de plasmas para obtener diferentes valores de factores y compararlo con cuatro reactivos diferentes, reportando una alta sensibilidad con Actin FS para FVIII y FXI⁹.

Por lo tanto, está claro que la calidad y tipo de reactivo usado, además de un procedimiento estandarizado, son fundamentales al momento de interpretar

los resultados del TTPa cuando se solicita con fines de tamización por sospecha de deficiencias de factores de coagulación.

Métodos

Objetivos e hipótesis

Objetivo general

Determinar la sensibilidad del TTPa con Actin FSL en la detección de pacientes con deficiencia de factores de coagulación comparada con el estándar de referencia, que es la determinación directa del nivel de actividad de factores de coagulación por método coagulométrico de un paso.

Objetivos específicos

Establecer el mejor punto de corte, de acuerdo con curvas ROC, promedio y dos desviaciones estándar para obtener una sensibilidad cercana al 100% del TTPa en la detección de un nivel de actividad del factor de coagulación menor del 50%.

Determinar si existe correlación entre el valor del TTPa en segundos y el nivel de actividad de factores de coagulación.

Tipo de estudio

Estudio analítico de corte transversal para validación de pruebas diagnósticas.

Selección de la muestra

Muestra por conveniencia de pacientes del Hospital Militar Central con determinación de TTPa y de niveles de factores de coagulación solicitados por sospecha de trastornos de hemostasia durante el período de junio del 2009 a febrero del 2011. La información se obtuvo de la base de datos y por recopilación de libros de reportes de estudios de coagulación del Laboratorio de Hemostasia y Coagulación del Departamento de Hematología y Oncología Clínica del Hospital Militar Central.

Criterios de inclusión

Pacientes con determinación en la misma muestra de TTPa y de factores VIII, IX, XI, XII concomitantes, o con TTPa y solo uno de estos factores, siempre y cuando el valor de este último sea inferior al 50%, realizados en el Laboratorio Especializado de Hemostasia y Coagulación

del Servicio de Hematología y Oncología del Hospital Militar Central. Se incluyeron todos aquellos pacientes a quienes el médico tratante solicitó dichas pruebas ya sea porque el paciente consultó por síntomas de sangrado anormal o pacientes asintomáticos, pero con prolongación aislada del TTPa durante valoración de otras condiciones médicas o valoraciones prequirúrgicas hechas en un laboratorio diferente.

Crterios de exclusión

- Pacientes con anticoagulación oral con warfarina, ribaroxaban o dabigatran.
- Pacientes con anticoagulación con heparina no fraccionada y heparina de bajo peso molecular.
- Pacientes con prolongación del INR mayor de 1.3.

Procedimientos realizados

Se definió disminución del nivel de actividad del factor de coagulación como un valor menor del 50%, medido por método coagulométrico de un paso. Se consideró deficiencia severa cuando el valor fue inferior al 1% de actividad; deficiencia moderada entre 1-5% de actividad; y deficiencia leve cuando el nivel de actividad era mayor de 5%, pero menor de 40%, de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH)¹⁰. La determinación de los niveles de actividad de los factores de coagulación se llevó a cabo de manera ciega e independiente a los resultados del TTPa, con el fin de no influenciar los datos de estos resultados.

Las mediciones se realizaron en el equipo CA1500 de Siemens. El TTPa con reactivo Actin FSL se definió como el tiempo que tarda en formar la fibrina después de adicionar una tromboplastina con un activador que, en este caso, es el ácido elálgico, incubación de tres minutos y activación del cronómetro cuando se adiciona cloruro de calcio 0.25 M. Su valor se midió en segundos.

Dosificación de factores: se efectuó utilizando como base las pruebas de TTP dependiendo del factor que se vaya a titular, se emplea el plasma deficitario, que se mezcla con el plasma del paciente que se va a estudiar, luego se pasa un TTP y los segundos se interpolan en una curva de calibración previamente hecha. El intervalo de referencia de normalidad se estableció entre el 50% y el 150%.

Cálculo del tamaño de muestra

Considerando una sensibilidad esperada del 95% con una especificidad del 60% dada por los falsos positivos y pacientes con anticoagulante lúpico, los cuales no analizaremos en este estudio, y asumiendo un nivel de confianza del 95% con una precisión absoluta del 90%, el tamaño de muestra esperado fue de 101 pacientes. Al considerar los errores en el laboratorio por pérdida de muestras o datos incompletos, se consideró apropiado un incremento del 10% para un tamaño de muestra estimado de 111 pacientes.

Plan de análisis

Se estableció un valor de referencia del TTPa, definido como la media de valores más dos desviaciones estándar, utilizando plasma de 20 sujetos sanos, asintomáticos, sin antecedentes patológicos ni familiares de sangrado y con un valor de FVIII, FIX, FXI, FXII entre el 50-150%. A partir de este valor, se consideró TTPa prolongado.

Con este valor de referencia de TTPa, se calculó en la población del estudio sensibilidad y LR- (*negative likelihood ratio*, razón de probabilidades negativo), especificidad y LR+ (*positive likelihood ratio*, razón de probabilidades positivo).

Adicionalmente, se determinó el mejor punto de sensibilidad por medio de curva ROC. Se realizó análisis por regresión lineal entre el valor de TTPa en segundos y el porcentaje de actividad de los factores de coagulación como variables de razón.

Se utilizó el programa Excel 2010 y Stata versión 11.1 para el análisis estadístico, calculando un intervalo de confianza del 95% para todos los análisis primarios.

Aspectos éticos

Estudio no intervencionista sin daño a la salud del paciente, a quien se guardó la confidencialidad de los datos personales; al recolectar información de manera retrospectiva con registros del laboratorio, no se requirió consentimiento informado para la población de estudio. Los 20 sujetos sanos firmaron consentimiento informado. El estudio fue avalado por el Centro de Investigaciones de la Facultad de Medicina de la Universidad Militar Nueva Granada.

Resultados

Durante el período de junio del 2009 a febrero del 2011, se identificaron 133 pacientes con prueba de TTPa

por Actin FSL y medición de factores de coagulación de manera concomitante. De estos 133 pacientes incluidos en el análisis, 117 pacientes tenían determinación de FVIII, 85 pacientes determinación de FIX, 74 pacientes determinación de FXI y 68 pacientes determinación de FXII, 54 de ellos tenían determinaciones simultáneas de los cuatro factores. Las características de la población se describen en la tabla 1.

Con la muestra de 20 pacientes sanos, se determinó una media de 29.1 segundos con un límite superior de normalidad de 32 seg. dada por dos desviaciones estándar.

Tabla 1. Características demográficas de los sujetos

Característica (n = 133)	% (n)
Género	
Mujeres	56% (74)
Hombres	44% (59)
Edad	38 años (18-83)
Manifestaciones clínicas	
Sospecha de trastornos de la hemostasia por sangrado anormal	30% (40)
Asintomáticos con TTPa anormal durante valoración prequirúrgica	40% (53)
Asintomáticos con TTPa anormal por otros motivos	30% (40)
Pacientes con deficiencia específica de factores (n)	
Factor VIII	32
Deficiencia severa factor VIII	5
Factor IX	5
Deficiencia severa factor IX	1
Factor XI	13
Factor XII	14

Rendimiento diagnóstico

En la población total estudiada, encontramos que, al definir deficiencia de factores como un nivel de actividad < 50% y un TTPa > 32.1 segundos, la sensibilidad del TTPa fue del 98.7% con un LR- de 0.02 (tabla 2) para detectar cualquier factor bajo en toda la población.

Ningún paciente con deficiencia severa de factores de coagulación presentó un valor de TTPa < 32.1 seg. El único paciente falso negativo entre los 133 pacientes evaluados fue uno con disminución de factor XII del 44.7%. Esto llevó a una sensibilidad del 100% para deficiencia de factores VIII, IX y XI.

La especificidad fue del 51.7% relacionado a que nuestro estudio no evaluó los resultados de anticoagulante lúpico ni la presencia de inhibidores como causa de la prolongación del TTPa. Al realizar la valoración del rendimiento diagnóstico de los factores de coagulación

Tabla 2. Rendimiento diagnóstico con TTPa para deficiencia de cualquier factor VIII, IX, XI o XII (< 50%)

Sensibilidad	Especificidad	LR+	LR-
98%	51.7%	2.04	0.03
IC 95% (92.8-99.8%)	IC 95% (39.2-64.1)	IC 95% (1.56-2.67)	IC 95% (0.00-0.18)

Tabla 3. Rendimiento diagnóstico específico de factores de acuerdo con los criterios de la ISTH

Factor (< 40%)	Sensibilidad	Especificidad	LR+	LR-
Cualquier factor	100%	42.67%	1.7	< 0.00001
Factor VIII	100%	30.59%	1.44	< 0.00001
Factor IX	100%	26.25%	1.35	< 0.00001
Factor XI	100%	32.79%	1.48	< 0.00001
Factor XII	100%	33.33%	1.50	< 0.00001

específicos, siguiendo las definiciones de la ISTH, que determina un umbral de anormalidad como un nivel de actividad del factor de coagulación como menor de 40%, la sensibilidad fue del 100% en todos los casos (tabla 3).

La evaluación de solo los 54 pacientes con determinaciones simultáneas de los cuatro factores de coagulación evidenció una sensibilidad del 95.5%, con un falso negativo dado por una disminución leve de factor XII.

La evaluación del rendimiento diagnóstico por curva ROC (*receiver operating characteristic*, características operativas del receptor) determinó que, con un valor de TTPa de 31.6 seg., no se encontró ningún paciente con deficiencia de factores de coagulación, correspondiente a una sensibilidad del 100% (figura 1).

El análisis por regresión lineal demostró que no existe correlación entre el porcentaje de actividad de los factores de coagulación y el valor del TTPa en segundos (figura 2).

Discusión

La prolongación del TTPa en pacientes asintomáticos o encontrar tiempos de coagulación normales en pacientes con manifestaciones hemorrágicas son un motivo frecuente de la consulta hematológica. En el

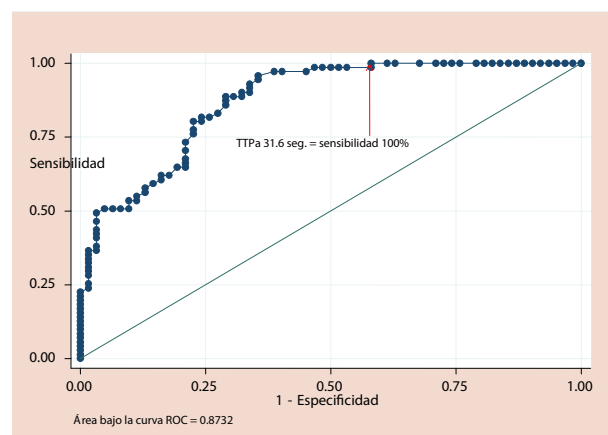


Figura 1. Curva ROC TTPa vs. deficiencia de factores

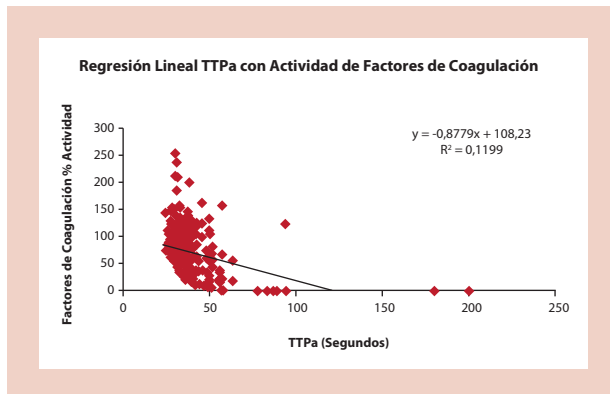


Figura 2. Regresión lineal TTPa vs. factores de coagulación

primer escenario, Chng y colaboradores encontraron que, en pacientes con TTPa prolongado, la principal causa fue la presencia de un anticoagulante lúpico en hasta el 53% de los casos y solo el 16% de los casos tenían alguna deficiencia de factores de coagulación como causa de esta prolongación. De manera llamativa, hasta en un 31% de los casos no se halló una causa de esta anomalía¹¹.

En el caso de detección de deficiencia de factores, que fue el objetivo de nuestro estudio, Bowyer y colaboradores reportaron que, de 587 muestras evaluadas, solo 117 fueron anormales y, de estas, el 75% estaban dadas por deficiencias leves de factor XI⁵. Estos resultados refuerzan la recomendación de medir los factores de coagulación específicos solo cuando una prueba de TTPa por un método altamente sensible está elevada. Más allá de realizar una evaluación con diferentes pruebas de laboratorio, el enfoque apropiado de los pacientes con verdaderas manifestaciones hemorrágicas anormales depende de un excelente examen clínico, el cual muchas veces es suficiente para orientar con fuerte grado de certeza que las manifestaciones de sangrado podrían deberse a causas diferentes, ya sea de la función y/o cantidad de plaquetas o problemas vasculares más que a deficiencia de proteínas específicas involucradas en el proceso de coagulación^{12,13}.

De igual modo, la evaluación de un TTPa anormalmente prolongado debe seguir una aproximación diagnóstica estructurada basada en consideraciones de la historia clínica, el examen físico y una secuencia de pruebas de laboratorio orientada conforme con los hallazgos del abordaje clínico inicial, más que la realización de múltiples exámenes simultáneos, cuya

interpretación posterior puede complicar aún más, de forma innecesaria, el motivo de consulta del paciente¹⁴.

La principal limitación de nuestro estudio está dada por el carácter retrospectivo en la toma de datos, sin embargo, en este grupo de pacientes, la aplicación del estándar de referencia a todos los pacientes independiente de los resultados de la prueba de tamización (TTPa) refuerza la validez de nuestras conclusiones. Nosotros tampoco consideramos un análisis para determinar la sensibilidad y especificidad en la detección del TTPa acertado por elevación de factor VIII, ni si esto pudiese ser un factor confuso en la interpretación del TTPa medido en segundos, un aspecto que actualmente se está investigando como posible indicador de riesgo trombotico¹⁵. No obstante, nuestro análisis encontró una pobre correlación entre el tiempo de TTPa en segundos y el valor de los factores de coagulación ($r^2 = 0.11$), un resultado diferente al de Boekel y colaboradores, que demostraron una importante asociación entre el acortamiento del TTPa y la elevación del FVIII¹⁶. Este objetivo requeriría una metodología de diseño y analítica diferente para corroborar dichos hallazgos. En este mismo sentido, no encontrar una relación lineal entre el valor del TTPa en segundos y el porcentaje de actividad del factor de coagulación desvirtúa completamente el uso del TTPa como método de monitoreo indirecto para pacientes con deficiencias confirmadas, por ejemplo, con hemofilia, en quienes tomar conductas terapéuticas basadas en el TTPa conllevaría a un enorme riesgo de error. Otro punto por considerar es el cambio del TTPa según la edad de la población analizada, un factor que no se evaluó en nuestro estudio, debido a que tal prolongación parece estar relacionada de manera directa con diferentes causas de esta anomalía, más que con un factor biológico primario entre edad y valor del TTPa¹⁷.

La pobre especificidad de la prueba del 51% está explicada por la posible presencia de pacientes con inhibidores específicos o anticoagulante lúpico. Esta medición, sin embargo, no se realizó en todos los pacientes y, por lo tanto, no la reportamos, debido a que el objetivo de nuestro estudio fue determinar la sensibilidad de la prueba como método de tamización para detectar deficiencia de factores de coagulación y no para evidenciar las causas de prolongación de TTPa.

Nuestros resultados demuestran claramente que, bajo una técnica estandarizada, el uso de TTPa con el reactivo de Actin FSL tiene una sensibilidad cercana al 100% en la detección de deficiencias severas y de más del 98% en deficiencias leves. Esta sensibilidad menor del 2% de falsos negativos se observó específicamente para deficiencias leves de factor XII, lo cual, desde nuestra percepción, tiene poca relevancia clínica, debido a que este tipo de disminuciones no ubican al paciente en riesgo incrementado de eventos hemorrágicos.

Desde un punto de vista aplicativo, considerando en el peor escenario de rendimiento diagnóstico un LR- de 0.03, en pacientes con una probabilidad pretest del 5% de tener un trastorno de coagulación por deficiencia de factores (hemofilia congénita o adquirida), la probabilidad postest sería menor del 1% si se obtiene un valor de TTPa normal; en pacientes con probabilidad pretest del 50%, un TTPa normal cambiaría la probabilidad postest a solo un 2%; y únicamente en el caso de una muy alta probabilidad pretest del 90%, encontrar un TTPa normal con Actin FSL resultaría en una probabilidad postest del 15% (un escenario clínico extremadamente improbable debido a que la sensibilidad para deficiencias severas fue del 100%).

Conclusiones

En pacientes con TTPa medido con Actin FSL bajo una técnica estandarizada, un resultado menor de 32 segundos hace innecesaria la titulación de ensayos específicos de factores de coagulación, y, por lo tanto, no se recomienda de manera rutinaria. Si bien la indicación puede sonar controversial, estos pacientes muy seguramente tendrían una causa diferente de sus manifestaciones de hemostasia anormal, y, por ende, su abordaje diagnóstico debería considerar otras etiologías y métodos diagnósticos alternativos.

El valor del TTPa no se correlaciona con el porcentaje de actividad de los factores de coagulación, por lo cual el TTPa si bien es útil como prueba de tamización, no lo es para monitorizar pacientes con deficiencia de factores.

Abreviaciones

TTPa (tiempo de tromboplastina parcial activado), FVIII (factor VIII), FIX (factor IX), FXI (factor XI), FXII (factor XII), LR- (*negative likelihood ratio*, razón de probabilidades negativo), LR+ (*positive likelihood ratio*, razón de probabilidades positivo), curva ROC (*receiver operating characteristic*, características operativas del receptor).

Referencias

1. Proctor RR, Rapaport SI. The partial thromboplastin time with kaolin. A simple screening test for first stage plasma clotting factor deficiencies. *Am J Clin Pathol.* 1961;36:212-9.
2. Chee YL, Crawford JC, Watson HG, Greaves M. Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures. *British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol.* 2008;140(5):496-504.
3. Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, Galli M, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost.* 2009;7(10):1737-40.
4. Kitchen SM, Echenagucia M. *Diagnosis of hemophilia and other bleeding disorders.* Montréal, Québec: the World Federation of Hemophilia (WFH); 2010.
5. Bowyer A, Smith J, Woolley AM, Kitchen S, Hampton KK, Maclean RM, et al. The investigation of a prolonged APTT with specific clotting factor assays is unnecessary if an APTT with Actin FS is normal. *Int J Lab Hematol.* 2011;33(2):212-8.
6. Brandt JT, Arkin CF, Bovill EG, Rock WA, Triplett DA. Evaluation of APTT reagent sensitivity to factor IX and factor IX assay performance. Results from the College of American Pathologists Survey Program. *Arch Pathol Lab Med.* 1990;114(2):135-41.
7. Shetty S, Ghosh K, Mohanty D. Comparison of four commercially available activated partial thromboplastin time reagents using a semi-automated coagulometer. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2003;14(5):493-7.
8. Lawrie AS, Kitchen S, Purdy G, Mackie IJ, Preston FE, Machin SJ. Assessment of Actin FS and Actin FSL sensitivity to specific clotting factor deficiencies. *Clin Lab Haematol.* 1998;20(3):179-86.
9. Bowyer A, Kitchen S, Makris M. The responsiveness of different APTT reagents to mild factor VIII, IX and XI deficiencies. *Int J Lab Hematol.* 2011;33(2):154-8.
10. White GC 2nd, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost.* 2001;85(3):560.
11. Chng WJ, Sum C, Kuperan P. Causes of isolated prolonged activated partial thromboplastin time in an acute care general hospital. *Singapore Med J.* 2005;46(9):450-6.
12. Girolami A, Luzzatto G, Varvarikis C, Pellati D, Sartori R, Girolami B. Main clinical manifestations of a bleeding diathesis: an often disregarded aspect of medical and surgical history taking. *Haemophilia.* 2005;11(3):193-202.

13. Favaloro EJ. Investigating people with mucocutaneous bleeding suggestive of primary hemostatic defects: a low likelihood of a definitive diagnosis? *Haematologica*. 2007;92(3):292-6.
14. Kamal AH, Tefferi A, Pruthi RK. How to interpret and pursue an abnormal prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and bleeding time in adults. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(7):864-73.
15. Ng VL. Prothrombin time and partial thromboplastin time assay considerations. *Clin Lab Med*. 2009;29(2):253-63.
16. Ten Boekel E, Bock M, Vrieling GJ, Liem R, Hendriks H, de Kieviet W. Detection of shortened activated partial thromboplastin times: an evaluation of different commercial reagents. *Thromb Res*. 2007;121(3):361-7.
17. Li J, Lai X, Yan C, Xu A, Nie L, Zhou Y, et al. Age-associated developmental changes in the activated partial thromboplastin time (APTT) and causes of prolonged APTT values in healthy Chinese children. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47(12):1531-7.

Sarcomagenesis

Sarcomagénesis

► Jairo Zuluaga¹, Andrés Felipe Cardona^{2,3}, Hernán Carranza^{2,3}, Jorge Miguel Otero^{2,3}, Carlos Vargas^{2,3}

¹Department of Internal Medicine, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

²Clinical and Translational Oncology Group, Institute of Oncology, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

³Foundation for Clinical and Applied Cancer Research (FICMAC); associated researcher ONCOLGroup.

Resumen

Los sarcomas representan un número heterogéneo de neoplasias que surgen de la transformación de algunas células mesenquimales primitivas. La evidencia ha aumentado de forma considerable respecto de las células pluripotenciales que dan origen a estos tumores y que parecen ser responsables de la iniciación, el mantenimiento, la diferenciación y la proliferación del osteosarcoma, sarcoma sinovial, rhabdomyosarcoma y del sarcoma de Ewing. Se han adoptado diferentes métodos para la identificación de células primitivas en los sarcomas, tales como el uso de marcadores de superficie, la citometría de flujo para el aislamiento de células con elevada actividad de la aldehído deshidrogenasa y la realización de análisis de población celular. Esta revisión resume y analiza datos sobre la tumorigénesis de los sarcomas, evaluando su posible papel en la sensibilidad y resistencia a diferentes intervenciones clásicas (quimio y radioterapia), así como nuevas terapias dirigidas molecularmente.

Palabras clave: Sarcoma, célula pluripotencial, célula mesenquimal, genotipo.

Abstract

Sarcomas represent a heterogeneous group of neoplasms arising from the malignant transformation of mesenchymal cells. Evidence has increased considerably regarding the origin of sarcomas having putative sarcoma stem cells which are responsible for the initiation, maintenance, differentiation and proliferation of osteosarcoma, synovial sarcoma, rhabdomyosarcoma and Ewing's sarcoma. Different methods have been adopted for identifying primitive cells in sarcomas such as identifying surface markers, using flow cytometry for isolating cells having aldehyde dehydrogenase activity and performing side population analysis. This review summarizes and discusses data regarding the tumorigenesis of sarcomas, assessing their potential role in sensitivity and resistance to different classical interventions (chemotherapy and radiotherapy) as well as new molecularly-directed therapies.

Key words: Sarcoma, stem cell, mesenchymal cell, genotype.

Introduction

Sarcomas represent a heterogeneous and uncommon group of malignancies, arising from connective tissues whose primary function is to support an organism and its systemic integration. Together, they account for over 20% of all pediatric solid malignant tumors but less than 1% of all adult malignancies. The vast majority of diagnosed sarcomas arise from soft tissues, while malignant bone tumors make up just over 10% of all sarcomas¹. Sarcomas affect ~11.000 individuals annually in the USA and around 200.000 worldwide^{2,3}. Risks for sarcomas developing can be divided into environmental exposure, genetic susceptibility, and an interaction

between them. Radiotherapy has been strongly associated with secondary sarcoma development as the history of hernias has revealed a greater risk of Ewing's sarcoma (EWS) developing among children^{4,5}. Bone development during pubertal growth spurts has been associated with the development of osteosarcoma and exposure to chemicals such as herbicides whilst chlorophenols have also been linked to how sarcomas originate¹.

Sarcomas have been historically grouped into two main types according to tumor location: soft tissue sarcoma (STS) and primary bone sarcomas; however, an alternative genetically-based classification has divided sarcomas into two broad categories since 2002⁶,

DATOS DE CONTACTO

Correspondence: Andrés Felipe Cardona, MD, MSc, PhD. Clinical and Translational Oncology Group, Institute of Oncology, Fundación Santa Fe de Bogotá (Colombia). Phone: (+571) 603 0303, ext. 5227; e-mail: a_cardonaz@yahoo.com.

Conflict of interest: None.

Received: January 25, 2011. **Approved:** March 21, 2011.

each including clinically-diverse tumor subtypes. The first includes sarcomas having near-diploid karyotypes and simple genetic alterations including translocations or specific activating mutations (alveolar rhabdomyosarcoma, myxoid liposarcoma, EWS and synovial sarcoma); the second covers tumors having complex and unbalanced karyotypes characterized by genome instability resulting in multiple genomic aberrations (leiomyosarcoma, malignant fibrous histiocytoma and osteosarcoma)^{7,8} Such genomic subtypes seem to be related to a common subpopulation of self-renewing cells capable of initiating sarcomas and maintaining them in the long-term. Increasing evidence has suggested that multi-potent mesenchymal stem cells (MMSC) reproduce human sarcomas upon the overexpression of specific fusion oncoproteins or disruption of key signaling pathways⁹. *Ex vivo* MMSC have certain dominant characteristics including adhesion plasticity.

There is CD105, CD73 and CD90 expression and lack of reactivity to CD45, CD34, CD14, CD11b, CD79b, CD19 and HLA-DR when MMSC are kept in standard culture conditions. Likewise, MMSC should be capable of differentiating into osteoblasts, chondroblasts and fat cells *in vitro*¹⁰. The exact nature and localization of MMSC *in vivo* remain poorly understood, but recent data has indicated that sarcoma precursors could have a perivascular distribution^{11,12}, their niche including several cell subsets spanning different stages of mesodermal development having distinct potency, ranging from multi-lineage stem cells to unilineage precursors or even fully-differentiated cells¹³. The expression of embryo markers, such as Oct-4, in tumor and in aged MMSC is another finding supporting a common origin for sarcomas¹⁴.

The present review has been aimed at presenting and discussing evidence related to the origin of sarcomas, following the hierarchical principle of a primordial cell model.

The genetic taxonomy of sarcomas

Most sarcomas involving simple genetic alterations have translocations and account for around a third of such neoplasms; they tend to be presented *de novo* and some of the cytogenetic damage is retained through clonal evolution. Most fusion genes encode chimeric transcription factors causing transcription alterations, whilst others encode proteins having tyrosine kinase or growth factor activity¹⁵.

By contrast with sarcomas derived from well-recognized translocations, the second group involves complex karyotype modifications arising from less aggressive forms and runs through different stages of the disease, each having greater complexity. The liposarcoma, peripheral nerve-derived tumors and chondrosarcomas are clear examples of such subgroup. The main mechanisms triggering sarcomagenesis are associated with transcriptional deregulation producing aberrant fusion proteins arising from genomic rearrangements as well as the presentation of somatic mutations in driver genes from differing signaling routes and abnormalities regarding the number of DNA copies. Likewise, the importance of genome integrity associated with telomere maintenance has been recognized. Major telomerase activation in the absence of alternative lengthening of telomeres (ALT) characterizes sarcomas having specific chromosome translocations; nevertheless, ALT occurs more frequently in sarcomas having non-specific complex karyotypes^{16,17}. Lafferty-Whyte *et al.*, have described a genetic signature which led to classifying telomerase and changes in ALT for pluripotent cell mesenchymal transition¹⁸.

Sarcomas having non-specific complex karyotypes are sometimes found which have no association with translocations regularly present in hereditary syndromes produced by genomic instability, such as the Werner (WRN), Nijmegen Breakage (NBS1) and Rothmund-Thomson (RECQL4) syndromes¹⁹⁻²¹.

Studies of the genome's complete sequence have found that around 35% of osteosarcomas and 18% of chordomas have chromothripsis; this involves hundreds of chromosome rearrangements occurring during a particular cell crisis. Such catastrophe has been described in up to 3% of neoplasms but appears in a quarter of high-grade bone tumors and in medulloblastoma of children predisposed by germinal mutations in p53²²⁻²⁴. The most representative examples of transcriptional regulation amongst sarcomas are associated with the PAX3-FOXO1 fusion protein whose direct objective would include myogenic genes such as myogenic differentiation 1 (MYOD1) and myogenic factor 5 (MYF5), as well as other biologically-active elements such as fibroblast growth factor receptor 4 (FGFR4), anaplastic lymphoma kinase (ALK), mesenchymal epithelial transition growth factor (c-MET), insulin like growth factor 1

receptor (IGF1R) and myelocytomatosis viral related oncogene, neuroblastoma-derived (MYCN)^{25,26}.

The ASPSCR1 gene becomes fused to transcription factor TFE3 (IGHM enhancer 3) in alveolar sarcoma to form a chimeric protein retaining the TFE3 DNA binding domain (containing the CACGTG recognition site). Recognition studies have found that such alteration is related to activation of MET 38, uridine phosphorylase 1 (UPP1) and CYP17A1 genes (cytochrome P450 17A1)²⁷.

A somewhat more complicated picture has emerged concerning EWS which affects Ewing sarcoma breakpoint region 1 (EWSR1) and Friend leukemia virus integration 1 (FLI1) genes²⁸. Several ChIP-seq datasets have been produced in EWS cell lines with endogenous EWS-FLI1, all using the same FLI1 antibody for immunoprecipitation of EWS-FLI1-bound DNA. The amount of bound genomic regions in such studies has varied widely¹⁴⁻¹⁶. ChIP-seq has demonstrated that most EWS-FLI1-bound genomic regions were intergenic and that EWS-FLI1 binds avidly to GGAA microsatellites through its FLI1-derived ETS family DNA-binding domain^{28,29}. Microsatellites containing 6 or more GGAA repeats (the core ETS domain binding sequence) are associated with EWS-FLI1 target gene upregulation^{28,30}. These repeats are often more than 200kb upstream of the target gene transcription start site, suggesting that chromatin looping brings distant regions together in a transcriptional hub to allow EWS-FLI1 to modulate gene expression. EWS-FLI1 also binds to more conventional, non-repetitive ETS motifs and such sites are associated with genes repressing or activating transcription³⁰. A subset of EWS-FLI1 target regions has shown co-enrichment of sites for E2F, nuclear respiratory factor 1 (NRF1), and nuclear transcription factor Y (NFY), thereby raising the possibility of specific cooperative interactions³¹.

On the other hand, some EWS cell lines may be able to reprogram themselves, as such events have been documented after the EWS-FLI1 gene has been silenced, producing a more similar expression profile to that of mesenchymal stem cells (MSC) which might then be induced to become differentiated by adipogenic or osteoblast lineage^{32,33}. For example, EWS-FLI1 has induced limited expression of a neuroepidermal gene which can program and impose an osteogenic differentiation mold by inhibiting Runt-related transcription factor 2 (RUNX2) which is related to other genes promoting bone maturation. EWS-FLI1 expression in

MSC has induced EWS in a reverse experiment; on the contrary, EWS-FLI1 expression provoked apoptosis in other differentiated cells presenting intact ARF-p53³⁴.

EWS-FLI1 directly upregulates the polycomb group repressor enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) in human MSC³⁵, and has induced expression of embryonic stem cell genes POU5F1 (also known as OCT4), SRY-box 2 (SOX2) and NANOG, at least partly by repressing miR-145 expression³⁶. Interestingly, EWSR1 also fuses with POU5F1 itself, albeit rarely, in undifferentiated bone sarcoma^{37,38}, myoepithelial tumors of the soft tissue³⁹, and in certain salivary gland tumors^{8,40}.

Synovial sarcomas contain fusions between the SS18 (SYT) SSX1 or the SSX2 genes. Analogously to that found in EWS-FLI1, synovial sarcoma cell lines also express POU5F1, SOX2 and NANOG. Silencing SYT-SSX fusion in such cell lines has increased their differentiation potential regarding adipogenic, osteoblast or chondrogenic lineages⁴¹. Synovial sarcoma formation in mice accompanied by the conditional expression of SYT-SSX2 in myoblasts or in other cell lineages has provided additional information about fusion protein nuclear reprogramming in a compromised variety of mesenchymal lineages. Some myxoid liposarcoma fusions, such as FUS-DDIT3 (SHOP) and ARMNS (PAX3-FOXO1), seem to have been able to transform mesenchymal progenitors in murine models. Figure 1 describes the genetic ancestry of different sarcomas.

Mutations and signaling routes in sarcomas

Excluding gene fusions in sarcomas having translocations, it can be stated that few driver genes have recurrent mutations. The most representative examples would be angiosarcomas, an aggressive vascular tumor which has been shown to overexpress tyrosine kinase receptors in some transcription profiles, including KDR (VEGFR2), TIE1, SNF related kinase (SRNK), TEK and FMS-related tyrosine kinase 1 (FLT1)⁴². Sequencing these 5 genes has revealed that 10% of angiosarcomas have mutations in KDR, and that when mutant VEGFR2 proteins have expressed COS-7 cells, there has been independent ligand activation. Large-scale genomic analysis of seven types of sarcoma has identified mutations in TP53, NF1 and PI3KCA⁴³; 17% of pleomorphic liposarcoma have mutations in TP53, such finding being consistent with the fact that such alterations are frequent in tumors having complex karyotypes. On the contrary,

in translocation-associated sarcomas, alterations in TP53 and homozygous deletions in cyclin-dependent kinase inhibitor 2A (CDKN2A) have been less common, but when present have usually been related to a very aggressive clinical course (44); 18% of myxoid/round cell liposarcomas have mutations in PI3KCA, thereby suggesting their role as modifications cooperating with the fusion protein (FUS-SHOP) in developing sarcomagenesis⁴⁵. Curiously, mutations found in PI3KCA have been located in the two hotspots observed in epithelial tumors: the helical domain (E542K and E545K) and the kinase domain (H1047L and K1047R). Patients having mutations in the helicoid domain have a lower chance of survival attributable to the disease; they have increased AKT phosphorylation in CREB-regulated transcription coactivator 2 (TOR2) and in pyruvate dehydrogenase kinase 1 (PDK1)⁴⁵.

Another recent finding has concerned precise NF1 mutations or deletions being present in 10% of mixofibrosarcomas and 8% of pleomorphic liposarcomas. This finding has been associated with individuals presenting neurofibromatosis type 1 (alterations in the germ-line and somatic mutations) but has not been described previously in subjects having sporadic tumors⁴³.

A special chapter deals with genomic alterations of gastrointestinal stromal tumors (GIST); mutations in KIT and, to a lesser extent, in PDGFRA are considered primary effectors of the disease, meaning that they are routinely identified in clinical practice before treatment is begun. Physiologically, these receptors are activated after ligand binding, thereby triggering receptor dimerization followed by auto-phosphorylation of the intracellular tyrosine kinase domain and final activation of multiple substrata included in the signaling pathway, such as PI3K/AKT, RAS, MAP and JAK/STAT. Mutations in KIT and PDGFRA are mutually exclusive in GIST and around 10% of these tumors have a wild genotype; some recent series have described the presence of the BRAF gene V600E mutation in up to 7% of these patients^{45,46}. Until quite recently, no mutations had been detected in KRAS in GIST patients having alterations in KIT; however, Antonescu *et al.*, have identified mutations in codon 12 (G12D: GGT->GaT), 13 (G13D: GGC->GaC), and a concomitant variation (G12A/G13D: GGT->GcT and GGC->GaC) in KRAS in three patients without prior exposure to imatinib (5%)⁴⁷. Another group of GIST patients (children) has overexpressed

IGF1R mRNA and its protein, even though the mechanism for such alteration remains unknown. In fact, most pediatric tumors have diploid genomes⁴⁸.

Alterations in the number of gene copies

DNA copy-number alterations provide the third route for sarcomagenesis. Sarcomas have a range of complexity among human malignancies regarding their copy-number alterations⁴⁹. They vary from translocation-associated sarcomas with few copy-number alterations (broad or focal) to karyotypically-complex subtypes that are heterogeneous, unstable and profoundly altered regarding their genomic copy number. Moreover, a recent high-resolution array-based copy-number analysis has revealed an intermediate complexity group characterized by few, yet highly recurrent, amplifications exemplified by undifferentiated liposarcomas⁴³. Information from another copy-number analysis has shown that the third category can be subdivided into sarcomas having few chromosome arm or whole chromosome gains or losses and sarcoma genomes having a high level of chromosomal complexity⁵⁰.

Intermediate complexity sarcomas, such as well-differentiated and undifferentiated liposarcomas, are driven by chromosome 12 alterations, often generating extra-chromosomal episomes, ring chromosomes and larger markers⁵¹. These 12q gains have high prevalence (80-90%) and co-amplified oncogenes cyclin-dependent kinase 4 (*CDK4*) and *MDM2* can serve as confirmatory diagnostic markers⁵² and as targets⁵³. Another gene affected by 12q amplification is *HMGA2*, which often loses its 3' untranslated region (UTR), disrupting microRNA-mediated repression⁵⁴. This genetic remodeling of chromosome 12 is likely the result of progressive rearrangement and amplification in an evolving amplicon rather than a single catastrophic event such as the recently proposed chromothripsis. Similar 12q amplifications occur at lower frequencies in other mesenchymal tumors such as osteosarcomas⁵⁵. Other remarkable, and less frequent amplifications in the intermediate sarcoma group occur on 1p and 6q, these amplifications, which appear to be mutually exclusive, span genes in the p38 and JNK pathways of MAPK signaling including, on 1p, *JUN* and, on 6q, *TAB2* and *MAP3K5* (*ASK1*)^{56,57}. Another genomic amplification alteration is telomerase reverse transcriptase (*TERT*) located on 5p⁴³. Some targets of genomic amplification appear to be

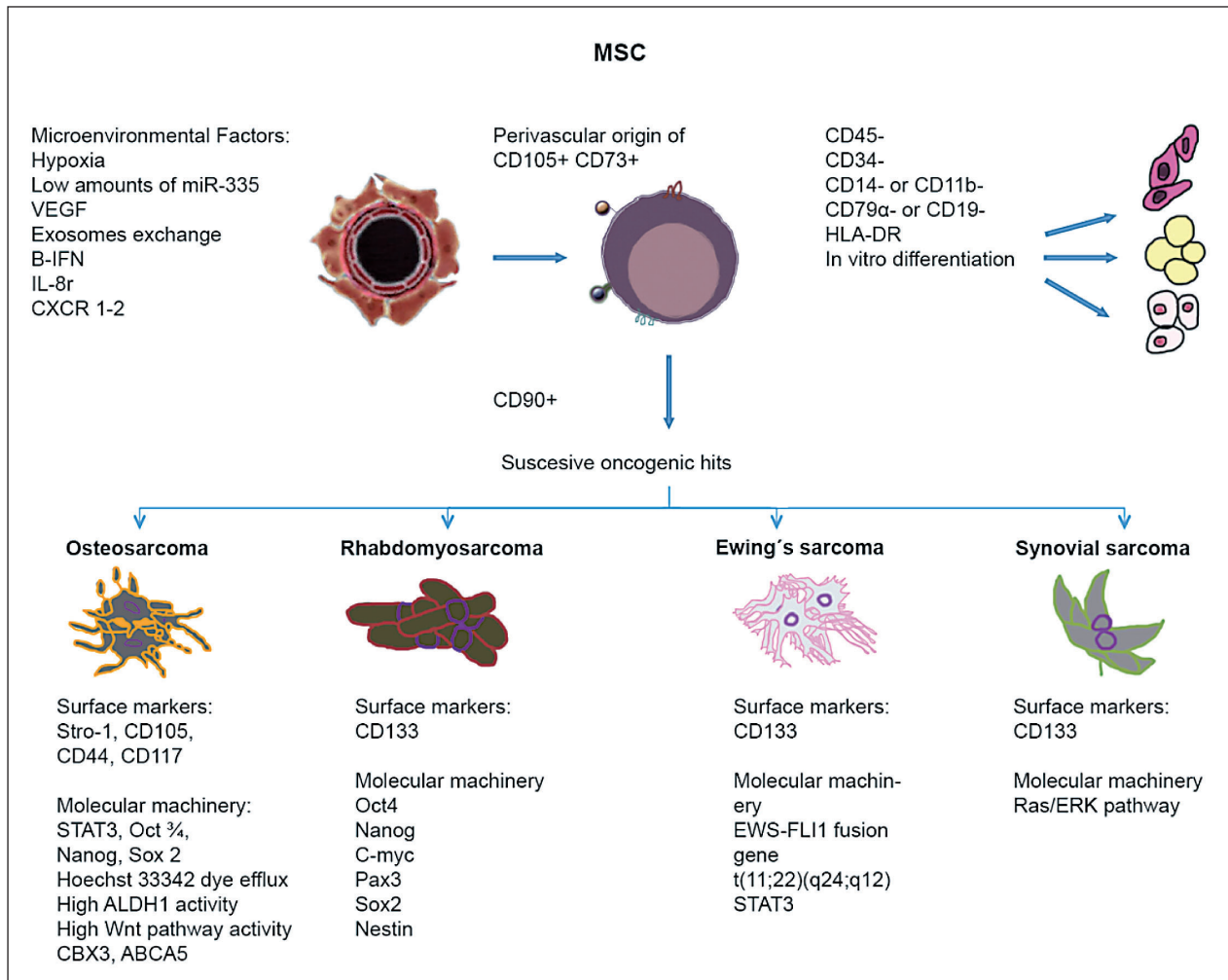


Figure 1. Genetic ancestry of different sarcoma's subtypes.

shared among a subset of both intermediate and highly complex sarcomas, including Yes-associated protein 1 (*YAP1*) and vestigial like 3 (*VGLL3*) on 11q22 and 3p12, respectively⁵⁸.

On the other hand, highly complex sarcomas harbor multiple numerical and structural chromosome aberrations that are similar to those previously described in epithelial tumors. Molecular classification of these subtypes reflects varying levels of similarity in their genomic aberrations; some subtypes may be considered a single entity⁵⁹, while others are distinct⁶⁰. Broad amplifications of several chromosome arms (such as 5p)⁶¹ often occur in combination with deletions affecting well-established tumor suppressors such as *CDKN2A*, *CDKN2B*, *PTEN*, retinoblastoma 1 (*RB1*), *NF1* and *TP53*. In fact, several of these genes play a direct role in maintaining chromosome integrity⁶² and their loss of function may be an early event leading to genomic instability in highly

complex sarcomas. In other subtypes, such as leiomyosarcoma, genomic deletions are more common than amplifications⁶².

Genesis of primary sarcomas

It has been established recently that transformed MMSC may initiate sarcomagenesis *in vivo*. Efforts have been directed towards characterizing such transformation and also to prospectively generating specific models for different sarcomas. These studies include both spontaneous and induced transformation of MMSC mediated by specific alterations such as the accumulation of chromosome instability, p53 mutations or loss of *CDKN2A/p16*. Mouse MMSC is especially predisposed to gain these alterations after long-term *in vitro* culture favoring clonal selection⁶³⁻⁶⁶. p53-depleted mouse adipose-derived MSC (mASC) have been capable of originating

leiomyosarcoma-like tumors after injection into immunodeficient mice. This finding has been supported by a differentiation-based microRNA study which identified leiomyosarcoma as an MSC-related malignancy^{67,68}. Another study determined that complete loss of p53 expression in p21^{-/-}p53^{+/-} mASC after culture induced cell growth, karyotype instability and loss of p16INK4A which prevents senescence, thereby resulting in the formation of fibrosarcoma-tumors *in vivo*⁶⁹. Overexpression of c-MYC in p16INK4A^{-/-}p19ARF^{-/-} bone marrow mouse MMSC results in osteosarcoma developing, accompanied by a loss of adipogenesis. Similarly, the loss of other cell cycle regulators, such as Rb, has not transformed mMSC but its deficiency has potentiated tumor development of p53-deficient mouse MMSC, generating further undifferentiated sarcomas⁷⁰.

Although Rb-deficient mice develop normally, Rb deficiency synergizes with p53 deletion to accelerate sarcoma formation and increases the frequency of poorly-differentiated sarcomas.

In other mouse models where mutations have been restricted to muscle, the expression of oncogenic K-RAS or the mutation of endogenous K-RAS has been needed to efficiently induce sarcoma formation in p53-deficient tissue⁷¹.

Sarcomas developed in these models have been characterized as pleomorphic rhabdomyosarcoma and high-grade sarcomas with myofibroblastic differentiation. Interestingly, deletion of the INK4A-ARF locus could substitute the p53 mutation in such K-RAS mutation-based model of sarcoma development⁷².

Human MMSC do not undergo malignant transformation as easily as mouse primitive cells. For instance, as opposed to mouse MMSC, inactivation of p53 or p53 and Rb does not induce transformation in humans, although p53-/Rb-deficient human MMSC display a higher growth rate *in vitro* coupled to an extended lifespan^{73,74}.

Several oncogenic events must be combined to promote *in vivo* sarcomas from human MMSC, including introducing the human telomerase catalytic subunit (hTERT), HPV-16 E6 and E7 (abrogating p53 and Rb family member functions), SV40 small T- or large T-antigens (resulting in c-MYC stabilization and inactivating Rb and p53, respectively) and oncogenic H-RAS (providing a constitutive mitogenic signal)^{75,76}.

In one striking model, transforming human MMSC has been associated with a gradual increase in genomic hypomethylation, although this is not necessary for sarcomagenesis. Using a different basic approach, another research group has transformed human MMSC through ectopic expression of hTERT, H-RAS and BMI-1 thereby inhibiting the expression of genes controlled by polycomb response elements, including p16INK4A⁷⁷.

It has also been reported that some hTERT-transduced human MMSC lines lose contact inhibition, acquire anchorage-independent growth and form tumors in mice after long-term *in vitro* culture. This has been associated with the deletion of the Ink4a/ARF locus and with acquiring an activating mutation in K-RAS. Overall, *in vivo* tumors originating from most of these transformed human MMSC have been classified as undifferentiated spindle cell sarcomas⁷⁶.

Besides inactivation of cell cycle regulators, hMSC transformation has been related to alterations in several signaling pathways. It has been reported that the PI3K-AKT-mTOR signaling pathway plays a critical role in the development of leiomyosarcomas.

Thus, mice carrying a homozygous deletion of PTEN in the smooth muscle have developed leiomyosarcoma. PTEN and PI3KAKT involvement in leiomyosarcoma has been implicated by the fact that these signaling pathways are dysregulated in leiomyosarcoma-forming p53-deficient mouse MMSC⁷⁸.

The WNT/ β -catenin pathway plays a major role in the balance between self-renewal, differentiation, regulation and invasion of human MMSC. The loss of WNT characteristics in MMSC leads to malignant transformation and reduces apoptosis; accordingly, a recent study has supported a role for aberrant β -catenin stabilization in promoting MMSC-derived tumorigenesis⁷⁹. Similarly, inactivation of WNT signaling upon treatment of previously SV40-immortalized human MMSC with the WNT inhibitor DKK1 has led to full malignant transformation of these cells and the consequent *in vivo* formation of malignant fibrous histiocytoma⁸⁰.

Conversely, restoring WNT signaling in sarcoma cells has allowed them to differentiate amongst different mesenchymal lineages. It has been reported that key components of the WNT pathway are down-regulated in osteosarcoma compared to normal human MMSC and MMSC differentiated into osteoblast⁸¹.

Conclusions

Sarcomas are generally studied when the full transformation events have already occurred and therefore, the mechanisms of transformation and pathogenesis are not amenable to analysis with patient samples. Thus there exists the need to establish bona fide mouse and human based models to recapitulate sarcomagenesis *in vitro* and *in vivo*. Over recent years, mounting evidence indicates that MMSCs from different sources may represent the putative target cell of origin for a variety of human sarcomas, thus linking MMSCs and cancer. Future research should be aimed at defining precisely

the specific phenotype of the MMSC populations at the origin of the different types of sarcomas as well as at dissecting the mechanisms governing MSC transformation. We envision that experimental research based on MMSCs coupled to whole-genome sequencing of different types of primary sarcomas will advance our attempts to develop accurate MSC-based models of sarcomagenesis and to decipher the underlying mechanisms, provide a better understanding about the onset and progression of mesenchymal cancer, and lead to the eventual development of more specific therapies directed against the sarcoma initiating cell.

References

- Burningham Z, Hashibe M, Spector L, Schiffman JD. The epidemiology of sarcoma. *Clin Sarcoma Res.* 2012;2(1):14.
- Fletcher C, Unni K, Mertens F. Pathology and genetics of tumors of soft tissue and bone. Lyon: International Agency for Research on Cancer Press; 2002.
- Siegel R, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(4):220-41.
- Henderson TO, Rajaraman P, Stovall M, Constine LS, Olive A, Smith SA, et al. Risk factors associated with secondary sarcomas in childhood cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(1):224-30.
- Valery PC, Holly EA, Sleigh AC, Williams G, Kreiger N, Bain C. Hernias and Ewing's sarcoma family of tumours: a pooled analysis and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2005;6(7):485-90.
- Borden EC, Baker LH, Bell RS, Bramwell V, Demetri GD, Eisenberg BL, et al. Soft tissue sarcomas of adults: state of the translational science. *Clin Cancer Res.* 2003;9(6):1941-56.
- Helman LJ, Meltzer P. Mechanisms of sarcoma development. *Nat Rev Cancer.* 2003;3(9):685-94.
- Taylor BS, Barretina J, Maki RG, Antonescu CR, Singer S, Ladanyi M. Advances in sarcoma genomics and new therapeutic targets. *Nat Rev Cancer.* 2011;11(8):541-57.
- Rodríguez R, Rubio R, Menendez P. Modeling sarcomagenesis using multipotent mesenchymal stem cells. *Cell Res.* 2012;22(1):62-77.
- Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy.* 2006;8(4):315-7.
- Lai RC, Choo A, Lim SK. Derivation and characterization of human ESC-derived mesenchymal stem cells. *Methods Mol Biol.* 2011;698:141-50.
- Crisan M, Yap S, Casteilla L, Chen CW, Corselli M, Park TS, et al. A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs. *Cell Stem Cell.* 2008;3(3):301-13.
- Mohseny AB, Hogendoorn PC. Concise review: mesenchymal tumors: when stem cells go mad. *Stem Cells.* 2011;29(3):397-403.
- Levings PP, McGarry SV, Currie TP, Nickerson DM, McClellan S, Ghivizzani SC, et al. Expression of an exogenous human Oct-4 promoter identifies tumor-initiating cells in osteosarcoma. *Cancer Res.* 2009;69(14):5648-55.
- Mertens F, Antonescu CR, Hohenberger P, Ladanyi M, Modena P, D'Incalci M, et al. Translocation-related sarcomas. *Semin Oncol.* 2009;36(4):312-23.
- Ohali A, Avigad S, Naumov I, Goshen Y, Ash S, Yaniv I. Different telomere maintenance mechanisms in alveolar and embryonal rhabdomyosarcoma. *Genes Chromosomes Cancer.* 2008;47(11):965-70.
- Ulaner GA, Hoffman AR, Otero J, Huang HY, Zhao Z, Mazumdar M, et al. Divergent patterns of telomere maintenance mechanisms among human sarcomas: sharply contrasting prevalence of the alternative lengthening of telomeres mechanism in Ewing's sarcomas and osteosarcomas. *Genes Chromosomes Cancer.* 2004;41(2):155-62.
- Lafferty-Whyte K, Cairney CJ, Will MB, Serakinci N, Daidone MG, Zaffaroni N, et al. A gene expression signature classifying telomerase and ALT immortalization reveals an hTERT regulatory network and suggests a mesenchymal stem cell origin for ALT. *Oncogene.* 2009;28(43):3765-74.
- Hsu JJ, Kamath-Loeb AS, Glick E, Wallden B, Swisshelm K, Rubin BP, et al. Werner syndrome gene variants in human sarcomas. *Mol Carcinog.* 2010;49(2):166-74.
- Meyer S, Kingston H, Taylor AM, Byrd PJ, Last JJ, Brennan BM, et al. Rhabdomyosarcoma in Nijmegen breakage syndrome: strong association with perianal primary site. *Cancer Genet Cytogenet.* 2004;154(2):169-74.
- Hicks MJ, Roth JR, Kozinetz CA, Wang LL. Clinicopathologic features of osteosarcoma in patients with Rothmund-Thomson syndrome. *J Clin Oncol.* 2007;25(4):370-5.
- Stephens PJ, Greenman CD, Fu B, Yang F, Bignell GR, Mudie LJ, et al. Massive genomic rearrangement acquired in a single catastrophic event during cancer development. *Cell.* 2011;144(1):27-40.
- Rausch T, Jones DT, Zapatka M, Stütz AM, Zichner T, Weischenfeldt J, et al. Genome sequencing of pediatric medulloblastoma links catastrophic DNA rearrangements with TP53 mutations. *Cell.* 2012;148(1-2):59-71.

24. Forment JV, Kaidi A, Jackson SP. Chromothripsis and cancer: causes and consequences of chromosome shattering. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(10):663-70.
25. Mercado GE, Xia SJ, Zhang C, Ahn EH, Gustafson DM, Laé M, et al. Identification of PAX3-FKHR-regulated genes differentially expressed between alveolar and embryonal rhabdomyosarcoma: focus on MYCN as a biologically relevant target. *Genes Chromosomes Cancer*. 2008;47(6):510-20.
26. Ayalon D, Glaser T, Werner H. Transcriptional regulation of IGF-I receptor gene expression by the PAX3-FKHR oncoprotein. *Growth Horm IGF Res*. 2001;11(5):289-97.
27. Tsuda M, Davis IJ, Argani P, Shukla N, McGill GG, Nagai M, et al. TFE3 fusions activate MET signaling by transcriptional up-regulation, defining another class of tumors as candidates for therapeutic MET inhibition. *Cancer Res*. 2007;67(3):919-29.
28. Guillon N, Tirode F, Boeva V, Zynovyev A, Barillot E, Delattre O. The oncogenic EWS-FLI1 protein binds in vivo GGAA microsatellite sequences with potential transcriptional activation function. *PLoS One*. 2009;4(3):e4932.
29. Gangwal K, Sankar S, Hollenhorst PC, Kinsey M, Haroldsen SC, Shah AA, et al. Microsatellites as EWS/FLI response elements in Ewing's sarcoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(29):10149-54.
30. Boeva V, Surdez D, Guillon N, Tirode F, Fejes AP, Delattre O, et al. De novo motif identification improves the accuracy of predicting transcription factor binding sites in ChIP-Seq data analysis. *Nucleic Acids Res*. 2010;38(11):e126.
31. Kovar H. Downstream EWS/FLI1 - upstream Ewing's sarcoma. *Genome Med*. 2010;2(1):8.
32. Kauer M, Ban J, Kofler R, Walker B, Davis S, Meltzer P, et al. A molecular function map of Ewing's sarcoma. *PLoS One*. 2009;4(4):e5415.
33. Tirode F, Laud-Duval K, Prieur A, Delorme B, Charbord P, Delattre O. Mesenchymal stem cell features of Ewing tumors. *Cancer Cell*. 2007;11(5):421-9.
34. Lessnick SL, Dacwag CS, Golub TR. The Ewing's sarcoma oncoprotein EWS/FLI1 induces a p53-dependent growth arrest in primary human fibroblasts. *Cancer Cell*. 2002;1(4):393-401.
35. Richter GH, Plehm S, Fasan A, Rössler S, Unland R, Bennani-Baiti IM, et al. EZH2 is a mediator of EWS/FLI1 driven tumor growth and metastasis blocking endothelial and neuro-ectodermal differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(13):5324-9.
36. Riggi N, Suvà ML, De Vito C, Provero P, Stehle JC, Baumer K, et al. EWS-FLI-1 modulates miRNA145 and SOX2 expression to initiate mesenchymal stem cell reprogramming toward Ewing sarcoma cancer stem cells. *Genes Dev*. 2010;24(9):916-32.
37. Fujino T, Nomura K, Ishikawa Y, Makino H, Umezawa A, Aburatani H, et al. Function of EWS-POU5F1 in sarcomagenesis and tumor cell maintenance. *Am J Pathol*. 2010;176(4):1973-82.
38. Yamaguchi S, Yamazaki Y, Ishikawa Y, Kawaguchi N, Mukai H, Nakamura T. EWSR1 is fused to POU5F1 in a bone tumor with translocation t(6;22)(p21;q12). *Genes Chromosomes Cancer*. 2005;43(2):217-22.
39. Antonescu CR, Zhang L, Chang NE, Pawel BR, Travis W, Katabi N, et al. EWSR1-POU5F1 fusion in soft tissue myoepithelial tumors. A molecular analysis of sixty-six cases, including soft tissue, bone, and visceral lesions, showing common involvement of the EWSR1 gene. *Genes Chromosomes Cancer*. 2010;49(12):1114-24.
40. Möller E, Stenman G, Mandahl N, Hamberg H, Mølne L, van den Oord JJ, et al. POU5F1, encoding a key regulator of stem cell pluripotency, is fused to EWSR1 in hidradenoma of the skin and mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands. *J Pathol*. 2008;215(1):78-86.
41. Naka N, Takenaka S, Araki N, Miwa T, Hashimoto N, Yoshioka K, et al. Synovial sarcoma is a stem cell malignancy. *Stem Cells*. 2010;28(7):1119-31.
42. Antonescu CR, Yoshida A, Guo T, Chang NE, Zhang L, Agaram NP, et al. KDR activating mutations in human angiosarcomas are sensitive to specific kinase inhibitors. *Cancer Res*. 2009;69(18):7175-9.
43. Barretina J, Taylor BS, Banerji S, Ramos AH, Lagos-Quintana M, Decarolis PL, et al. Subtype-specific genomic alterations define new targets for soft-tissue sarcoma therapy. *Nat Genet*. 2010;42(8):715-21.
44. Huang HY, Illei PB, Zhao Z, Mazumdar M, Huvos AG, Healey JH, et al. Ewing sarcomas with p53 mutation or p16/p14ARF homozygous deletion: a highly lethal subset associated with poor chemoresponse. *J Clin Oncol*. 2005;23(3):548-58.
45. Cho J, Shen H, Yu H, Li H, Cheng T, Lee SB, et al. Ewing sarcoma gene Ews regulates hematopoietic stem cell senescence. *Blood*. 2011;117(4):1156-66.
46. Daniels M, Lurkin I, Pauli R, Erbstösser E, Hildebrandt U, Hellwig K, et al. Spectrum of KIT/PDGFR α /BRAF mutations and Phosphatidylinositol-3-Kinase pathway gene alterations in gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Cancer Lett*. 2011;312(1):43-54.
47. Antonescu CR, Besmer P, Guo T, Arkun K, Hom G, Koryotowski B, et al. Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation. *Clin Cancer Res*. 2005;11(11):4182-90.
48. Janeway KA, Liegl B, Harlow A, Le C, Perez-Atayde A, Kozakewich H, et al. Pediatric KIT wild-type and platelet-derived growth factor receptor alpha-wild-type gastrointestinal stromal tumors share KIT activation but not mechanisms of genetic progression with adult gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res*. 2007;67(19):9084-8.
49. Beroukhim R, Mermel CH, Porter D, Wei G, Raychaudhuri S, Donovan J, et al. The landscape of somatic copy-number alteration across human cancers. *Nature*. 2010;463(7283):899-905.
50. Chibon F, Lagarde P, Salas S, Pérot G, Brouste V, Tirode F, et al. Validated prediction of clinical outcome in sarcomas and multiple types of cancer on the basis of a gene expression signature related to genome complexity. *Nat Med*. 2010;16(7):781-7.
51. Pedeutour F, Forus A, Coindre JM, Berner JM, Nicolo G, Michiels JF, et al. Structure of the supernumerary ring and giant rod chromosomes in adipose tissue tumors. *Genes Chromosomes Cancer*. 1999;24(1):30-41.
52. Sirvent N, Coindre JM, Maire G, Hostein I, Keslar F, Guillou L, et al. Detection of MDM2-CDK4 amplification by fluorescence in situ hybridization in 200 paraffin-embedded tumor samples: utility in diagnosing adipocytic lesions and comparison with immunohistochemistry and real-time PCR. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(10):1476-89.
53. Singer S, Socci ND, Ambrosini G, Sambol E, Decarolis P, Wu Y, et al. Gene expression profiling of liposarcoma identifies distinct biological types/subtypes and potential therapeutic targets in well-differentiated and dedifferentiated liposarcoma. *Cancer Res*. 2007;67(14):6626-36.

54. Mayr C, Hemann MT, Bartel DP. Disrupting the pairing between let-7 and Hmga2 enhances oncogenic transformation. *Science*. 2007;315(5818):1576-9.
55. Atiye J, Wolf M, Kaur S, Monni O, Böhling T, Kivioja A, et al. Gene amplifications in osteosarcoma-CGH microarray analysis. *Genes Chromosomes Cancer*. 2005;42(2):158-63.
56. Snyder EL, Sandstrom DJ, Law K, Fiore C, Sicinska E, Brito J, et al. c-Jun amplification and overexpression are oncogenic in liposarcoma but not always sufficient to inhibit the adipocytic differentiation programme. *J Pathol*. 2009;218(3):292-300.
57. Chibon F, Mariani O, Derré J, Mairal A, Coindre JM, Guillou L, et al. ASK1 (MAP3K5) as a potential therapeutic target in malignant fibrous histiocytomas with 12q14-q15 and 6q23 amplifications. *Genes Chromosomes Cancer*. 2004;40(1):32-7.
58. Hélias-Rodzewicz Z, Pérot G, Chibon F, Ferreira C, Lagarde P, Terrier P, et al. YAP1 and VGLL3, encoding two cofactors of TEAD transcription factors, are amplified and overexpressed in a subset of soft tissue sarcomas. *Genes Chromosomes Cancer*. 2010;49(12):1161-71.
59. Idbaih A, Coindre JM, Derré J, Mariani O, Terrier P, Ranchère D, et al. Myxoid malignant fibrous histiocytoma and pleomorphic liposarcoma share very similar genomic imbalances. *Lab Invest*. 2005;85(2):176-81.
60. Gibault L, Pérot G, Chibon F, Bonnin S, Lagarde P, Terrier P, et al. New insights in sarcoma oncogenesis: a comprehensive analysis of a large series of 160 soft tissue sarcomas with complex genomics. *J Pathol*. 2011;223(1):64-71.
61. Adamowicz M, Radlwimmer B, Rieker RJ, Mertens D, Schwarzbach M, Schraml P, et al. Frequent amplifications and abundant expression of TRIO, NKD2, and IRX2 in soft tissue sarcomas. *Genes Chromosomes Cancer*. 2006;45(9):829-38.
62. McDermott KM, Zhang J, Holst CR, Kozakiewicz BK, Singla V, Tlsty TD. p16(INK4a) prevents centrosome dysfunction and genomic instability in primary cells. *PLoS Biol*. 2006;4(3):e51.
63. Li H, Fan X, Kovi RC, Jo Y, Moquin B, Konz R, et al. Spontaneous expression of embryonic factors and p53 point mutations in aged mesenchymal stem cells: a model of age-related tumorigenesis in mice. *Cancer Res*. 2007;67(22):10889-98.
64. Miura M, Miura Y, Padilla-Nash HM, Molinolo AA, Fu B, Patel V, et al. Accumulated chromosomal instability in murine bone marrow mesenchymal stem cells leads to malignant transformation. *Stem Cells*. 2006;24(4):1095-103.
65. Mohseny AB, Szuhai K, Romeo S, Buddingh EP, Briaire-de Bruijn I, de Jong D, et al. Osteosarcoma originates from mesenchymal stem cells in consequence of aneuploidization and genomic loss of Cdkn2. *J Pathol*. 2009;219(3):294-305.
66. Tolar J, Nauta AJ, Osborn MJ, Panoskaltis Mortari A, McElmurry RT, Bell S, et al. Sarcoma derived from cultured mesenchymal stem cells. *Stem Cells*. 2007;25(2):371-9.
67. Rubio R, Garcia-Castro J, Gutierrez-Aranda I, Paramio J, Santos M, Catalina P, et al. Deficiency in p53 but not retinoblastoma induces the transformation of mesenchymal stem cells in vitro and initiates leiomyosarcoma in vivo. *Cancer Res*. 2010;70(10):4185-94.
68. Danielson LS, Menendez S, Attolini CS, Guijarro MV, Bisogna M, Wei J, et al. A differentiation-based microRNA signature identifies leiomyosarcoma as a mesenchymal stem cell-related malignancy. *Am J Pathol*. 2010;177(2):908-17.
69. Rodríguez R, Rubio R, Masip M, Catalina P, Nieto A, de la Cueva T, et al. Loss of p53 induces tumorigenesis in p21-deficient mesenchymal stem cells. *Neoplasia*. 2009;11(4):397-407.
70. Shimizu T, Ishikawa T, Sugihara E, Kuninaka S, Miyamoto T, Mabuchi Y, et al. c-MYC overexpression with loss of Ink4a/Arf transforms bone marrow stromal cells into osteosarcoma accompanied by loss of adipogenesis. *Oncogene*. 2010;29(42):5687-99.
71. Kirsch DG, Dinulescu DM, Miller JB, Grimm J, Santiago PM, Young NP, et al. A spatially and temporally restricted mouse model of soft tissue sarcoma. *Nat Med*. 2007;13(8):992-7.
72. Tsumura H, Yoshida T, Saito H, Imanaka-Yoshida K, Suzuki N. Cooperation of oncogenic K-ras and p53 deficiency in pleomorphic rhabdomyosarcoma development in adult mice. *Oncogene*. 2006;25(59):7673-9.
73. Hung SC, Yang DM, Chang CF, Lin RJ, Wang JS, Low-Tone Ho L, et al. Immortalization without neoplastic transformation of human mesenchymal stem cells by transduction with HPV16 E6/E7 genes. *Int J Cancer*. 2004;110(3):313-9.
74. Rodríguez R, Rubio R, Gutierrez-Aranda I, Melen GJ, Elosua C, García-Castro J, et al. FUS-CHOP fusion protein expression coupled to p53 deficiency induces liposarcoma in mouse but not human adipose-derived mesenchymal stem/stromal cells. *Stem Cells*. 2011;29(2):179-92.
75. Funes JM, Quintero M, Henderson S, Martinez D, Qureshi U, Westwood C, et al. Transformation of human mesenchymal stem cells increases their dependency on oxidative phosphorylation for energy production. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(15):6223-8.
76. Li N, Yang R, Zhang W, Dorfman H, Rao P, Gorlick R. Genetically transforming human mesenchymal stem cells to sarcomas: changes in cellular phenotype and multilineage differentiation potential. *Cancer*. 2009;115(20):4795-806.
77. Wild L, Funes JM, Boshoff C, Flanagan JM. In vitro transformation of mesenchymal stem cells induces gradual genomic hypomethylation. *Carcinogenesis*. 2010;31(10):1854-62.
78. Hernando E, Charytonowicz E, Dudas ME, Menendez S, Matushansky I, Mills J, et al. The AKT-mTOR pathway plays a critical role in the development of leiomyosarcomas. *Nat Med*. 2007;13(6):748-53.
79. Wu C, Amini-Nik S, Nadesan P, Stanford WL, Alman BA. Aggressive fibromatosis (desmoid tumor) is derived from mesenchymal progenitor cells. *Cancer Res*. 2010;70(19):7690-8.
80. Matushansky I, Hernando E, Socci ND, Mills JE, Matos TA, Edgar MA, et al. Derivation of sarcomas from mesenchymal stem cells via inactivation of the Wnt pathway. *J Clin Invest*. 2007;117(11):3248-57.
81. Cleton-Jansen AM, Anninga JK, Briaire-de Bruijn IH, Romeo S, Oosting J, Egeler RM, et al. Profiling of high-grade central osteosarcoma and its putative progenitor cells identifies tumorigenic pathways. *Br J Cancer*. 2009;101(11):1909-18.

Metástasis coroidea en un paciente con adenocarcinoma de pulmón

Choroidal metastases in a patient with lung adenocarcinoma

▶ Christian David Castro¹, Carlos Andrés Quintero^{2,3}, Hernán Carranza^{4,5}, Carlos Vargas^{4,5}, Jorge Miguel Otero^{4,5}, Diego Lizarazo⁶, Andrés Felipe Cardona^{4,5}

¹Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

²Departamento de Neurocirugía, Instituto de Neurociencias, Universidad El Bosque (Bogotá, Colombia).

³Departamento de Neurocirugía, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

⁴Grupo Oncología Clínica y Traslacional, Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

⁵Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer (FICMAC); investigador asociado ONCOLGroup.

⁶Departamento de Medicina Interna, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

Se trata de una mujer de 56 años exfumadora con antecedente de hipertensión arterial e hipotiroidismo en tratamiento, quien consultó en marzo del 2011 por disnea clase funcional II asociada a tos seca. Se realizó una radiografía de tórax que documentó derrame pleural basal derecho, atelectasia secundaria e infiltrado intersticial peribroncovascular central. Se llevó a cabo una tomografía de tórax que encontró múltiples imágenes nodulares redondeadas y bien definidas, distribuidas de forma aleatoria en ambos campos pulmonares, así como una lesión dominante de 19 x 11 mm en el segmento apical del lóbulo superior derecho que se extendía hasta la pleura; además, se evidenciaron adenopatías mediastinales subcarinales y derrame pericárdico de 20 mm de diámetro transversal con repercusión hemodinámica.

Se efectuó ventana pericárdica y toma de biopsia de pleura parietal que reportó la presencia de un adenocarcinoma moderadamente diferenciado con delección del exón 19 del receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Inició tratamiento con carboplatino, paclitaxel y bevacizumab, completando cuatro ciclos con progresión a nivel hepático, motivo por el que recibió un ciclo extrainstitucional de gemcitabina y vinorelbina, con adecuada tolerancia. Después de documentar la variante genómica

descrita, inició erlotinib (noviembre del 2011) con beneficio clínico ante la rápida regresión de la disnea en presencia de toxicidad cutánea moderada. Después de cinco meses sin progresión de la enfermedad, se documentó mayor compromiso hepático, que fue re-biopsiado. Ante la sospecha de un genotipo complejo, se reexploró la inmunohistoquímica, que informó un adenocarcinoma positivo para CK7, ACE y TTF1, con reactividad focal débil para los receptores de estrógenos y negatividad para CK20 y CDX2.

En serie se valoró la secuencia exómica usando multiplex PCR (ABI PRISM, SNaPshoot Multiplex, Applied Biosystems, Foster City, California, EE. UU.), encontrando pérdida de la alteración del exón del EGFR, en

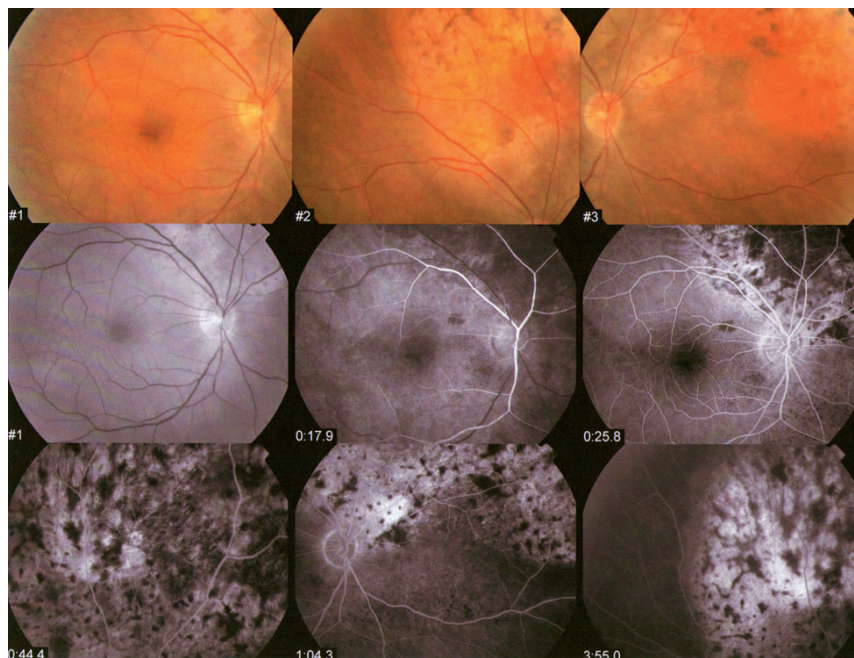


Figura 1. Metástasis coroideas de patrón moteado.

ausencia de la mutación T790M, con aumento de la amplificación del EGFR y ganancia de una mutación en el exón 9 del PI3K. Inició manejo de tercera línea con pemetrexed, logrando respuesta parcial máxima mantenida; no obstante, trece meses después de iniciado el antifolato, refirió disminución de la agudeza visual que progresó a amaurosis en el ojo derecho. Fue valorada por oftalmología, que documentó múltiples lesiones hipopigmentadas sobre la coroides derecha (figura 1) en relación con compromiso neoplásico secundario, por lo que se realizó radioterapia de los globos oculares con mejoría clínica parcial. La siguiente evaluación oftalmológica (tres meses después) documentó involución de las lesiones neoplásicas.

Las metástasis coroideas (MC) son lesiones secundarias que se documentan entre el 2 y 7% de los pacientes con carcinoma de pulmón metastásico. Las lesiones oculares suelen ser frecuentes en los hombres¹ y se presentan entre el sexto y décimo mes después del diagnóstico de la enfermedad². El tropismo por esta localización se debe a la abundante vascularización de las arterias ciliares posteriores, y aproximadamente el 60% de quienes tienen MC presentan otras lesiones al momento del diagnóstico³, en especial, a nivel cerebral.

Dentro del diagnóstico diferencial, se deben considerar melanomas primarios coroideos y lesiones benignas, como los hemangiomas y granulomas inflamatorios. Las complicaciones más frecuentes son el desprendimiento de retina hasta en un 90% de los casos y la hemorragia intravítrea y subretinal masiva⁴.

Una revisión sistemática no convencional que incluyó 78 pacientes con carcinoma de pulmón hasta julio del 2012 informó una mayor afectación del ojo izquierdo, seguido por el compromiso bilateral, y parece tener relación con el lado de origen del primario, localizado usualmente en el lóbulo superior derecho, tal y como se documentó en nuestra paciente. El tipo histológico más prevalente es el adenocarcinoma, seguido por el patrón escamoso y, en última instancia, el de célula pequeña. El estudio integrativo permitió determinar que el tratamiento de elección es la radioterapia (41% de los casos), seguido por el manejo quirúrgico (enucleación) y por el uso de esteroides sistémicos (17%)⁵. Llama la atención que en dos pacientes se administró bevacizumab intravítreo, siguiendo la información descrita para degeneración macular^{5,6}.

Entre los pacientes tratados médicamente, el 67% presentó un adecuado control de las lesiones, igual logro al obtenido en nuestro caso⁵. Otra de las alternativas terapéuticas descritas es la radiocirugía con Gamma Knife, intervención con la que se ha descrito regresión tumoral con mínimos efectos adversos⁷. De igual forma, se ha reportado el uso de la termoterapia transpupilar, de la fotocoagulación con láser y de la crioterapia⁷.

En todos los casos, el pronóstico de las MC depende del fenotipo tumoral (adenocarcinoma), del sexo femenino y de la edad (mejores desenlaces para los menores de 50 años); sin embargo, la supervivencia en pacientes con carcinoma de pulmón que tienen MC no supera de forma regular los seis meses⁸.

Referencias

1. Linares P, Castanon C, Vivas S, Diz P, García-Palomo A, Llano C, et al. Bilateral choroidal metastasis as the initial manifestation of a rectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19(6):726-7.
2. Kreusel KM, Bornfeld N, Hosten N, Wiegel T, Foerster MH. Solitary choroidal metastasis as the first sign of metastatic lung carcinoid. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(10):1396-7.
3. Ascaso FJ, Castillo JM, García FJ, Cristóbal JA, Fuertes A, Artal A. Bilateral choroidal metastases revealing an advanced non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(3):1013-5.
4. Cutler C, Gragoudas ES. Choroidal metastases. Case 2: lung cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17(10):3358-9.
5. Singh N, Kulkarni P, Aggarwal AN, Mittal BR, Gupta N, Behera D, et al. Choroidal metastasis as a presenting manifestation of lung cancer: a report of 3 cases and systematic review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91(4):179-94.
6. Lai CL, Fan KS, Lee YH, Chen HC, Fan WH. Intravitreal administration of bevacizumab in the treatment of choroidal metastasis in a patient with erlotinib-failed pulmonary adenocarcinoma. *Lung Cancer*. 2012;76(3):496-8.
7. Chen CJ, McCoy AN, Brahmer J, Handa JT. Emerging treatments for choroidal metastases. *Surv Ophthalmol*. 2011;56(6):511-21.
8. Donaldson MJ, Pulido JS, Mullan BP, Inwards DJ, Cantrill H, Johnson MR, et al. Combined positron emission tomography/computed tomography for evaluation of presumed choroidal metastases. *Clin Experimental Ophthalmol*. 2006;34(9):846-51.

Tumor teratoide rabdoide atípico en un adulto joven

Atypical teratoid rhabdoid tumor in an adult patient

► Carlos Andrés Quintero¹, Christian Castro², Fernando Hakim³, Nicolás Useche⁴, Marcela Mejía⁵, Adriana Flórez⁵, Sonia Bermúdez⁴, Fernando Velandia⁵, Alfredo García⁵, León Darío Ortiz⁶, Andrés Felipe Cardona^{7,8}

¹Instituto de Neurociencias, Universidad El Bosque, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

²Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

³Departamento de Neurocirugía, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

⁴Departamento de Imágenes Diagnósticas, Sección Neurorradiología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

⁵Departamento de Patología y Laboratorio Clínico, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

⁶Grupo Neurooncología, Departamento de Oncología Clínica, Instituto de Cancerología, Clínica Las Américas (Medellín, Colombia).

⁷Grupo Oncología Clínica y Traslacional, Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

⁸Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer (FICMAC); investigador asociado ONCOLGroup.

Resumen

Se presenta el caso de un hombre de 28 años con pérdida progresiva de la agudeza visual y cefalea asociada a polidipsia, poliuria e hipersomnía. La resonancia magnética cerebral mostró una masa heterogénea localizada a nivel selar/supraselar con realce intenso después de la administración del contraste. Se realizó una resección parcial con patología que evidenció una lesión tumoral de apariencia rabdoide con pérdida de la expresión del INI-1. Estos hallazgos fueron compatibles con un tumor teratoide/rabdoide atípico tratado con teleterapia y el esquema de quimioterapia ICE con adecuada respuesta. Se discute el resultado después de cinco meses de tratamiento en espera de la administración de quimioterapia con intensidad de dosis más rescate con progenitores obtenidos de sangre periférica. También se presenta una revisión de los datos referentes al manejo de esta neoplasia, al igual que de los mecanismos moleculares implicados en su fisiopatología.

Palabras clave: Tumor teratoide/rabdoide atípico, adulto, quimioterapia, radioterapia, patología molecular, trasplante.

Abstract

The case of a 28-year-old man is presented; he was suffering from a progressive loss of visual acuity and headache associated with polydipsia, polyuria and hypersomnia. Brain magnetic resonance spectroscopy revealed a heterogeneous mass located in the sellar/suprasellar areas having intense enhancement after contrast. A partial resection was made, pathology revealing a rhabdoid tumoral lesion accompanied by loss of INI-1 expression. Such findings were compatible with an atypical teratoid/rhabdoid tumour which was then treated with teletherapy and ICE chemotherapy which led to a suitable response. The result following five months' treatment pending the administration of dose-intensity chemotherapy plus peripheral-blood progenitor cells (PBPC) as hematopoietic rescue is discussed. A review of the pertinent data regarding managing this neoplasia is also presented, along with the molecular mechanisms implicated in its physiopathology.

Key words: Atypical teratoid/rhabdoid tumor, chemotherapy, radiation, molecular pathology, transplant.

Introducción

El tumor teratoide rabdoide atípico (AT/RT, por su sigla en inglés) es una entidad poco frecuente que representa entre el 1% y 2% de los tumores cerebrales en la población pediátrica¹⁻³; esta neoplasia tiene un alto potencial de malignidad, por lo que ha sido clasificada dentro del grupo de neoplasias grado IV, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud

(OMS)⁴. El AT/RT tiene un pico de incidencia entre los niños menores de tres años y suele ser dominante en el sexo masculino. De forma regular, la mediana de supervivencia global (SG) no supera los 24 meses⁵⁻⁷ y solo se han reportado 34 pacientes adultos que presentan una edad promedio de 30 años⁸.

Su diagnóstico representa un reto debido a la heterogeneidad celular que incluye componentes

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 octubre del 2012. **Fecha de aprobación:** 1° de noviembre del 2012.

Declaración de conflictos de interés: ninguno.

rabdoides, neuroepiteliales primitivos, epiteliales y mesenquimales³. Por lo anterior, es importante considerar como parte del diagnóstico diferencial a los meduloblastomas y a los tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET)⁴.

La inmunohistoquímica es una herramienta diagnóstica valiosa, debido a que permite excluir ciertas patologías que guardan similitud fenotípica. El tumor suele ser positivo para el antígeno epitelial de membrana (EMA), vimentina, citoqueratinas, proteína ácida fibrilar glial (focal), desmina, S-100, actina de músculo liso, y, ocasionalmente, se encuentra expresión de sinaptofisina⁹. Sin embargo, el marcador más relevante es la detección de la mutación (22q11.23) relacionada con la alteración citogenética 9:22x, que induce pérdida tanto de la función del INI-1 como de su expresión proteica por inmunohistoquímica¹⁰.

El tratamiento del AT/RT en adultos se ha extrapolado de la población pediátrica, incluyendo una visión multimodal que inicia con la resección quirúrgica máxima (teniendo como meta una mínima volumetría posoperatoria), seguida de la adyuvancia con radioterapia y quimioterapia de múltiples agentes, considerando el uso de la temozolamida, ifosfamida, carboplatino y etopósido (ICE)⁸.

Debido al advenimiento de la genómica tumoral, se ha reconocido una diversidad de vías implicadas en el desarrollo del AT/RT (*p16^{INK4a}*, *E2Fs* y *ciclina D1*, Akt/Mtor, Aurora A), hallazgos que han permitido estudiar nuevos blancos terapéuticos que podrían optimizar la respuesta minimizando la toxicidad. A continuación, se presenta el caso de un adulto con el diagnóstico de un AT/RT de la región selar y supraselar, con la intención de explorar el comportamiento de la patología para proponer diversas hipótesis sobre el tratamiento. Vale la pena mencionar que este caso es el octavo reportado

en la literatura médica para esta localización y el primero en un hombre.

Presentación del caso

Se trata de un hombre de 28 años sin antecedentes personales de importancia exceptuando la presencia de un meningioma en la abuela materna, quien consultó por un cuadro clínico que inició en mayo del 2012 con la pérdida progresiva de la agudeza visual por el ojo izquierdo, asociada a cefalea tipo peso bifrontal de moderada a severa intensidad. Dos semanas antes de la consulta inicial presentó polidipsia, poliuria e hipersomnia progresiva. En la valoración inicial, el paciente se encontraba estable desde el punto de vista hemodinámico, al examen neurológico estaba somnoliento y su evaluación de la esfera mental fue normal. No obstante, se documentó amaurosis izquierda y un defecto pupilar aferente, así como borramiento de los bordes papilares al fondo de ojo. Los demás parámetros del examen neurológico fueron normales.

Al principio fue evaluado extrainstitucionalmente por oftalmología, que descartó cualquier patología ocular, motivo por el que se remitió a evaluación neurológica. Se llevó a cabo una resonancia magnética cerebral contrastada que demostró una masa extraaxial heterogénea y lobulada de 50 x 60 x 55 mm, localizada a nivel selar y supraselar, con efecto compresivo sobre los lóbulos frontales y el tercer ventrículo. La lesión tenía un realce intenso con el medio de contraste y heterogeneidad que sugirió como primera posibilidad un meningioma o adenoma invasor (figura 1).

Fue remitido al servicio de neurocirugía (Fundación Santa Fe de Bogotá), donde se realizó una resección parcial por medio de un abordaje subfrontal bilateral. La patología encontró una lesión tumoral maligna de aspecto heterogéneo, con áreas celulares de

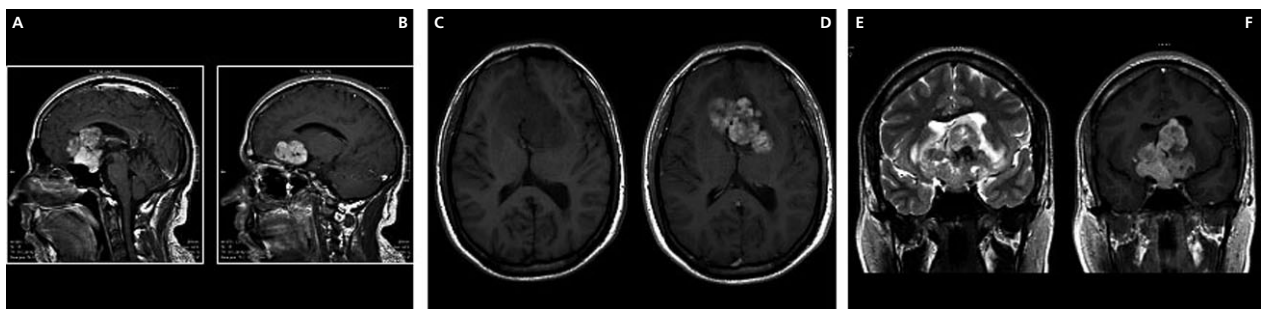


Figura 1. A y B. Cortes sagitales T1 con contraste que muestran extensión selar y supraselar de la masa con compresión sobre el tercer ventrículo y la lámina terminal con realce intenso y ligeramente heterogéneo. C. Corte axial T1 simple. D. Corte axial T1 con contraste mostrando compresión sobre los lóbulos frontales. E. Corte T2 coronal que muestra heterogeneidad de la señal de la masa sin calcificaciones, hemorragia o zonas quísticas. F. Corte T1 coronal con contraste.

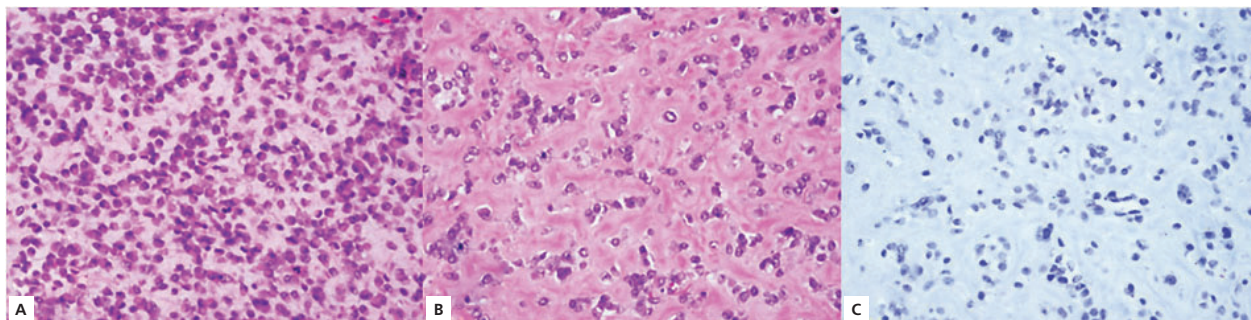


Figura 2. A. En el estudio histopatológico, se reconoce un tumor maligno de apariencia heterogénea, con áreas hiper celulares compuestas por células de núcleo excéntrico con citoplasma eosinófilo de apariencia rabdoide. B. Otras áreas con apariencia condroide. C. El estudio de inmunohistoquímica muestra la pérdida de la expresión del INI-1. (A y B. Hematoxilina eosina. Magnificación original 40X. C. Inmunohistoquímica para INI-1. Magnificación original 40X).

aparición rabdoide (figura 2A) y otras con matriz condroide (figura 2B), frecuentes mitosis y mínimo pleomorfismo celular. Los estudios de inmunohistoquímica demostraron positividad focal para EMA, vimentina y CD34, así como negatividad para S100, PFAG y sinaptofisina. Como hallazgo singular, se evidenció pérdida de la expresión de INI-1 (figura 2C). Los hallazgos histológicos fueron de una neoplasia maligna con hallazgos rabdoides, que planteó como diagnósticos diferenciales el AT/RT, un meningioma rabdoide, un carcinoma mioepitelial, un linfoma o cordoma; no obstante, los hallazgos de inmunohistoquímica favorecieron el primer diagnóstico. Dado lo inusual de la lesión, el caso fue enviado a evaluación por la Dra. Rebecca D. Folkerth del Departamento de Neuropatología del Brigham's and Women's Hospital (Boston, MA, EE. UU.), quien apoyó el diagnóstico de AT/RT.

Debido a la complejidad histológica, se consideró inicialmente la presencia de un linfoma plasmablastico,

por lo cual se administró metrotexate (altas dosis) con toxicidad hepática autolimitada. Después de confirmar el diagnóstico de AT/RT, se administró teleterapia temprana (6.000 cGy/200 cGy), seguida de poliquimioterapia con el esquema ICE (ifosfamida 2.000 mg/m² días 1 a 3, carboplatino 400 mg/m² días 2 y 3, y etopósido 150 mg/m² días 1 a 3, cada 21 días), con adecuada respuesta en el control imaginológico realizado a los cuatro meses, que mostró una disminución volumétrica mayor al 50% (figura 3). Vale la pena mencionar que, después del primer ciclo, se llevó a cabo una recolección de progenitores obtenidos en sangre periférica con el objeto de realizar intensificación de dosis más trasplante autólogo.

En el momento, el paciente completó cinco meses de tratamiento con mejoría parcial del déficit neurológico inicial, persistiendo un recorte campimétrico en infraversión. Se documentó hipogonadismo central, que se encuentra en manejo endocrinológico con adecuado control. La última resonancia magnética cerebral con

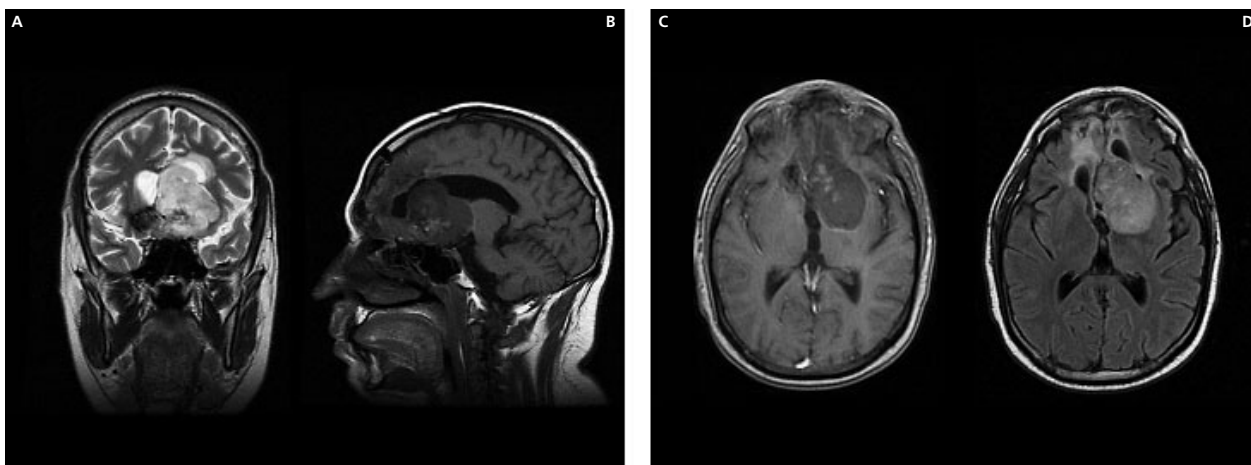


Figura 3. A. Secuencia T1 con contraste demuestra disminución en el realce, tamaño y efecto compresivo de la masa sobre los lóbulos frontales y el sistema ventricular, especialmente en el lado derecho. B. Secuencia FLAIR axial que demuestra cambios posquirúrgicos. C y D. Secuencia T2 coronal y T1 sagital (respectivamente), que muestran disminución del tamaño, del efecto de masa y un pequeño foco de sangrado en el lado derecho de la lesión residual.

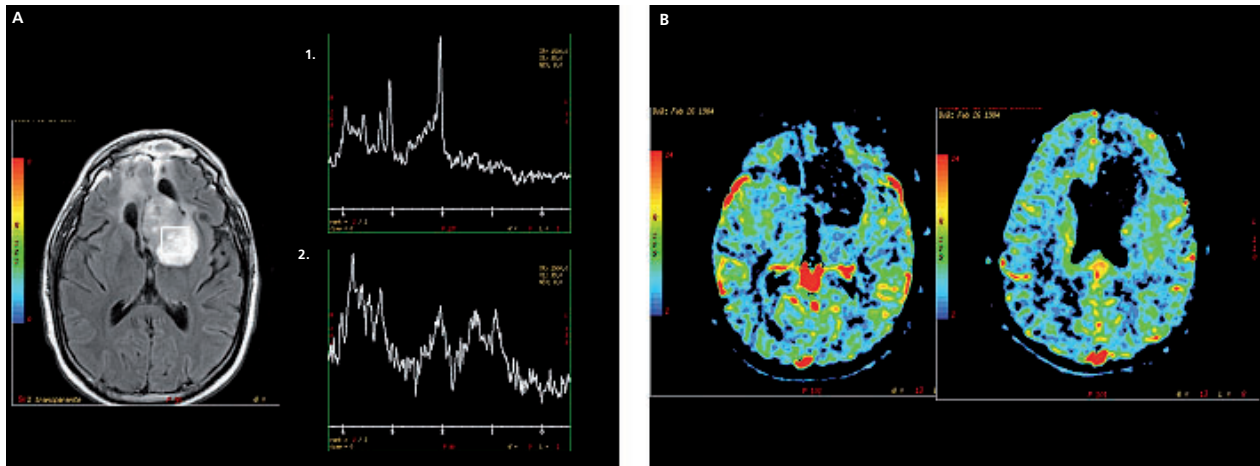


Figura 4. A. Espectroscopia con técnica univoxel que está localizada sobre la masa. A1: espectro de metabolitos en el parénquima normal. A2: espectro de metabolitos en la masa, demostrando dupleta de lactato, disminución del NAA, estabilidad de creatina, elevación leve de la colina y pico en 4 ppm de significado indeterminado. B. Secuencia de perfusión de realce dinámico con contraste, que no demuestra aumento en la perfusión.

técnicas avanzadas indicó enfermedad estable, sin evidenciar áreas con aumento de la permeabilidad capilar que sugieran progresión tumoral. La espectroscopia reveló una disminución del pico de N-acetilaspártato (NAA), con aumento leve del pico de colina (Cho) y presencia de un pico de lactato (figura 4).

Discusión

La primera descripción de un AT/RT se realizó en 1978, cuando Beckwith y Palmer acuñaron el término de "tumor rabdoide" para describir una variante histológica del tumor de Wilms que se presentaba en pacientes pediátricos con mal pronóstico¹. Sin embargo, la primera descripción de un tumor rabdoide primario del sistema nervioso central se hizo en 1985². Una década después, Rorke y colaboradores lo llamaron tumor teratoide/rabdoide atípico debido a la combinación dispar de sus componentes patológicos³.

Su presentación clínica varía dependiendo de la localización, se caracteriza por la presentación de letargia, cefalea, emesis, alteración en pares craneales y hemiplejía. Tanto en pacientes pediátricos como en adultos, la localización más frecuente es a nivel supratentorial, teniendo mayor tropismo por el lóbulo frontal. A nivel infratentorial, se han descrito casos en los hemisferios cerebelosos, y menos común es la ubicación en el ángulo pontocerebeloso, en la glándula pineal y en el tallo cerebral⁹. Como se mencionó, nuestro caso es el octavo documentado en el área selar (7)¹⁰⁻¹³ y supraselar (1)¹⁴.

Desde el punto de vista imaginológico, no existen hallazgos distintivos para el AT/RT, no obstante en las

secuencias con información T1 se menciona la presencia de áreas hiperintensas asociadas a sangrado intratumoral, como lo muestran las imágenes del paciente descrito. Tras la administración del medio de contraste, el tumor presenta un realce variable y en las imágenes con información T2 suele ser heterogéneo¹⁵.

La morfología documenta células grandes, poligonales con núcleos excéntricos vesiculares, nucléolos prominentes e inclusiones intracitoplasmáticas eosinofílicas que corresponden con los agregados de filamentos intermedios característicos de las células rabdoides⁹. Genóticamente los pacientes con AT/RT presentan pérdida de un alelo del cromosoma 22 (monosomía 22) o una delección/traslocación relacionadas con la banda 22q11.2, supresión que abarca el locus del gen *INI-1* (SMARCB1, hSNF5, BAF47) localizado en 22q11.23 y que consta de nueve exones. La proteína expresada por el *INI-1* hace parte del complejo SWItch/sacarosa no fermentable (SWI/SNF), plataforma encargada de la remodelación de la cromatina dependiente de ATP y de otros componentes críticos para el control de la expresión génica, incluyendo la supresión tumoral. Los modelos murinos transfectados de células del AT/RT muestran disminución de la senescencia, aumento de la proliferación y del número de células apoptóticas. La pérdida de expresión del INI-1 causa progresión del ciclo celular, a través de la disminución de la *p16^{INK4a}* y aumento de *E2Fs* y *ciclina D1* (figura 5). Sin embargo, el estímulo anormal causado por la pérdida de INI-1 también puede modificar el curso del ciclo celular y la inducción

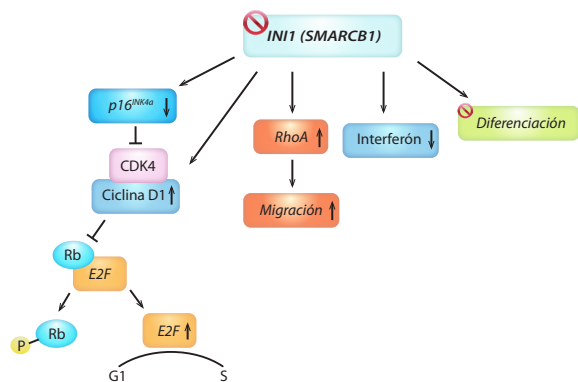


Figura 5. Efectos relacionados con el cáncer secundarios a la pérdida de INI-1 (SMARCB1); el complejo CDK4/ciclina D1 provoca la fosforilación de Rb, lo que conduce a la expresión de gen E2F y a la progresión del ciclo celular. La p16INK4a inhibe la actividad del complejo, el INI-1 regula la señalización de interferón y la ciclina D1 y la p16INK4a podrían constituir objetivos terapéuticos para modular la expresión de la proteína INI-1.

de apoptosis^{16,17}. Un estudio reciente describió en varios miembros de una familia con schwannomas y AT/RT una relación hereditaria con la duplicación del exón 6 del INI-1. También mutaciones del gen SMARCA4 en dos hermanas con tumores rabdoideos que carecían de alteraciones en la fracción SMARCB1, lo que indicó diversidad germinal en el complejo SWI/SNF para la formación de estas lesiones¹⁸.

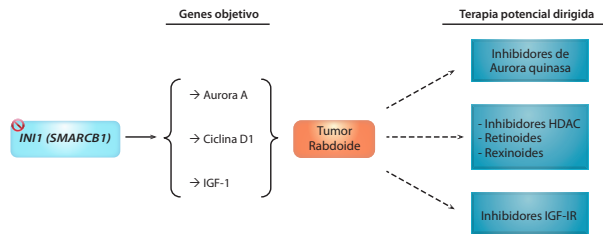
La vía Akt/mTOR, que cumple un importante papel en la regulación del crecimiento celular, en la proliferación, la supervivencia, el metabolismo endógeno, la síntesis proteica y la transcripción, se ha relacionado con el desarrollo del AT/RT. Las células tumorales suelen sobreexpresar receptores de insulina (RI) y para el receptor del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-IR, por su sigla en inglés). Además, las líneas celulares del AT/RT secretan insulina que activa Akt vía expresión de PDX-1 (factor promotor de la insulina tipo 1), un factor de transcripción que regula el desarrollo del páncreas endocrino y modula diversos genes, entre otros, la insulina. En dichos estudios, se detectó una alta expresión de PI3K (fosfatidilinositol 3-quinasa), IR sustrato-1 (IRS-1), mTOR y ERK 1/2. En consecuencia, la manipulación terapéutica de los elementos formes del AT/RT demostró inhibición de la proliferación celular con medicamentos que alteran Akt (perifosine), o con inhibidores de mTOR (sirolimus); no obstante, los inhibidores de ERK1/2 no alteraron el comportamiento del tumor^{9,19}.

Lee y colaboradores investigaron el papel de la Aurora Quinasa-A (STK6), un miembro de la superfamilia de las serin/treonin quinasa. La STK6 está relacionada con el reclutamiento de la β -tubulina y de otras proteínas

durante la maduración del centrosoma, el mantenimiento del huso bipolar y la segregación de los cromosomas durante la mitosis^{20,21}. Esta quinasa está sobreexpresada en diferentes tipos de cáncer y se ha implicado en los procesos de inestabilidad genómica, en la génesis tumoral y en el pronóstico adverso de diversas neoplasias sólidas; el mismo grupo encontró que las células del AT/RT tienen una elevación significativa de la actividad de esta quinasa, evento que podría modular el curso del ciclo celular, la segregación cromosómica anormal y la apoptosis en este tumor. Con este propósito, se diseñó e inició un experimento clínico fase I (NCT01154816) para probar la dosis biológica efectiva y la toxicidad del MLN 8327 (alisertib)²⁰.

La mayor parte del tratamiento del AT/RT en adultos ha sido extrapolada del manejo de los niños; entre ellos se ha encontrado un aumento de la SG en quienes se logra una resección amplia *versus* subóptima (20 meses y 15.2 meses, respectivamente)⁸. Como parte del manejo sistémico, se han utilizado la temozolamida y el esquema ICE (ifosfamida, carboplatino y etoposido) en conjunto o después de la radioterapia. En estos pacientes (50% de los casos reportados), la SG oscila entre los 6 meses y los 17 años, con una mediana de 24 meses⁵. La quimioterapia intratecal se ha asociado con una mejor supervivencia en la población de pacientes que no recibió radioterapia⁸. Quienes solo se expusieron a cirugía y teleterapia tuvieron una SG entre 2 meses y 7 años, con una mediana de 9 meses y una tasa de recurrencia local del 75% después de 1.5 años. Hilden y colaboradores incluyeron 13 pacientes sometidos a quimioterapia primaria seguida de intensificación de dosis más rescate con progenitores extraídos de sangre periférica, intervención con la que se alcanzó una mejoría parcial de los desenlaces más importantes²².

La implementación de nuevas intervenciones dirigidas parece una realidad tangible para el AT/RT gracias a la perfilación genética a gran escala que ha permitido desarrollar la línea de los deacetiladores de histonas, de los inhibidores específicos del receptor para el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 y de los medicamentos que inhiben la Aurora Quinasa-A y la ciclina D1. En Denver (Colorado, EE. UU.), se está explorando la utilidad de la tricostatina A, del vorinostat y del entinostat (275-SNDX)²³⁻²⁵. Este grupo de medicamentos actúa incrementando la acetilación de las histonas en los residuos de lisina, gracias al bloqueo fisiológico de



Fuente: adaptado de Ginn KF, Gajjar A. Atypical teratoid rhabdoid tumor: current therapy and future directions. *Front Oncol.* 2012;2:114.

Figura 6. Posibles intervenciones dirigidas para el control del AT/RT. HDC: histona deacetilasa; IGF-IR: receptor para el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1.

la histona deacetilasa²⁵; de igual forma, se ha encontrado una disminución en la capacidad de migración tumoral y en la angiogénesis²⁶, así como un aumento potencial en la sensibilidad a la radioterapia²⁷. Knipstein y colaboradores demostraron en líneas celulares de AT/RT que el vorinostat a bajas dosis es capaz de disminuir la capacidad de formar colonias y el volumen de estas después de la exposición a la radioterapia^{23,26}. Igualmente, los inhibidores mTOR constituyen una herramienta

terapéutica promisoría para un sinnúmero de neoplasias neurooncológicas de baja incidencia^{28,29,30} (figura 6).

Conclusiones

Dado lo inusual de los AT/RT en la población adulta, presentamos el octavo caso de localización selar/supraselar discutido en la literatura mundial. Su diagnóstico histológico representó un reto debido a las características morfológicas y a la reactividad diferencial en la inmunohistoquímica, elemento de extrema importancia para caracterizar la pérdida de función del INI-1. En la actualidad, el estudio molecular del AT/RT abarca la evaluación del SMARCB1, así como la vía Akt/mTOR, que podría constituir una opción futura de tratamiento dirigido. En el momento, el abordaje del AT/RT requiere una visión multimodal que incluye una resección quirúrgica máxima, seguida de poliquimioterapia y radioterapia, contemplando en casos seleccionados la intensificación de dosis y el rescate con células progenitoras extraídas de médula ósea.

Referencias

1. Beckwith JB, Palmer NF. Histopathology and prognosis of Wilms tumor: results from the First National Wilms' Tumor Study. *Cancer.* 1978;41(5):1937-48.
2. Montgomery P, Kuhn JP, Berger PE. Rhabdoid tumor of the kidney: a case report. *Urol Radiol.* 1985;7(1):42-4.
3. Rorke LB, Packer RJ, Biegel JA. Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors of infancy and childhood: definition of an entity. *J Neurosurg.* 1996;85(1):56-65.
4. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007;114(5):547.
5. Ginn KF, Gajjar A. Atypical teratoid rhabdoid tumor: current therapy and future directions. *Front Oncol.* 2012;2:114.
6. Samaras V, Stamatelli A, Samaras E, Stergiou I, Konstantopoulou P, Varsos V, et al. Atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system in an 18-year-old patient. *Clinical Neuropathol.* 2009;28(1):1-10.
7. Packer RJ, Biegel JA, Blaney S, Finlay J, Geyer JR, Heideman R, et al. Atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system: report on workshop. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002;24(5):337-42.
8. Shonka NA, Armstrong TS, Prabhu SS, Childress A, Choi S, Langford LA, et al. Atypical teratoid/rhabdoid tumors in adults: a case report and treatment-focused review. *J Clin Med Res.* 2011;3(2):85-92.
9. Bikowska B, Grajkowska W, Jó wiak J. Atypical teratoid/rhabdoid tumor: short clinical description and insight into possible mechanism of the disease. *Eur J Neurol.* 2011;18(6):813-8.
10. Raisanen J, Biegel JA, Hatanpaa KJ, Judkins A, White CL, Perry A. Chromosome 22q deletions in atypical teratoid/rhabdoid tumors in adults. *Brain Pathol.* 2005;15(1):23-8.
11. Arita K, Sugiyama K, Sano T, Oka H. Atypical teratoid/rhabdoid tumour in sella turcica in an adult. *Acta Neurochir (Wien).* 2008;150(5):491-6.
12. Las Heras F, Pritzker KP. Adult variant of atypical teratoid/rhabdoid tumor: immunohistochemical and ultrastructural confirmation of a rare tumor in the sella tursica. *Pathol Res Pract.* 2010;206(11):788-91.
13. Schneiderhan TM, Beseoglu K, Bergmann M, Neubauer U, Macht S, Hänggi D, et al. Sellar atypical teratoid/rhabdoid tumours in adults. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2011;37(3):326-9.
14. Kuge A, Kayama T, Tsuchiya D, Kawakami K, Saito S, Nakazato Y, et al. Suprasellar primary malignant rhabdoid tumor in an adult: a case report. *No Shinkei Geka.* 2000;28(4):351-8.
15. Meyers SP, Khademian ZP, Biegel JA, Chuang SH, Korones DN, Zimmerman RA. Primary intracranial atypical teratoid/rhabdoid tumors of infancy and childhood: MRI features and patient outcomes. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27(5):962-71.
16. Roberts C, Biegel J. The role of SMARCB1/INI1 in the development of rhabdoid tumors. *Cancer Biology & Therapy.* 2009;8(5):412-6.
17. Oruetxebarria I, Venturini F, Kekarainen T, Houweling A, Zuijderduijn LM, Mohd-Sarip A, et al. P16INK4a is required for hSNF5 chromatin remodeler-induced cellular senescence in malignant rhabdoid tumor cells. *J Biol Chem.* 2004;279(5):3807-16.
18. Eberhart CG. Molecular diagnostics in embryonal brain tumors. *Brain Pathol.* 2011;21(1):96-104.

19. Arcaro A, Doepfner KT, Boller D, Guerreiro AS, Shalaby T, Jackson SP, et al. Novel role for insulin as an autocrine growth factor for malignant brain tumour cells. *Biochem J*. 2007;406(1):57-66.
20. Lee S, Cimica V, Ramachandra N, Zagzag D, Kalpana GV. Aurora A is a repressed effector target of the chromatin remodeling protein INI1/hSNF5 required for rhabdoid tumor cell survival. *Cancer Res*. 2011;71(9):3225-35.
21. Crane R, Gadea B, Littlepage L, Wu H, Ruderman JV. Aurora A, meiosis and mitosis. *Biol Cell*. 2004;96(3):215-29.
22. Hilden JM, Meerbaum S, Burger P, Finlay J, Janss A, Scheithauer BW, et al. Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumor: results of therapy in children enrolled in a registry. *J Clin Oncol*. 2004;22(14):2877-84.
23. Knipstein JA, Birks DK, Donson AM, Alimova I, Foreman NK, Vibhakar R. Histone deacetylase inhibition decreases proliferation and potentiates the effect of ionizing radiation in atypical teratoid/rhabdoid tumor cells. *Neuro Oncol*. 2012;14(2):175-83.
24. Chi SN, Zimmerman MA, Yao X, Cohen KJ, Burger P, Biegel JA, et al. Intensive multimodality treatment for children with newly diagnosed CNS atypical teratoid rhabdoid tumor. *J Clin Oncol*. 2009;27(3):385-9.
25. Furchert SE, Lanvers-Kaminsky C, Juürgens H, Jung M, Loidl A, Frühwald MC. Inhibitors of histone deacetylases as potential therapeutic tools for high-risk embryonal tumors of the nervous system of childhood. *Int J Cancer*. 2007;120(8):1787-94.
26. Xu WS, Parmigiani RB, Marks PA. Histone deacetylase inhibitors: molecular mechanisms of action. *Oncogene*. 2007;26(37):5541-52.
27. Jung M, Kozikowski A, Dritschilo A. Rational design and development of radiation-sensitizing histone deacetylase inhibitors. *Chem Biodivers*. 2005;2(11):1452-61.
28. Ronellenfitch M, Steinbach JP, Wick W. Epidermal growth factor receptor and mammalian target of rapamycin as therapeutic targets in malignant glioma: current clinical status and perspectives. *Targ Oncol*. 2010;5(3):183-91.
29. Prasad G, Sottero T, Yang X, Mueller S, James CD, Weiss WA, et al. Inhibition of PI3K/mTOR pathways in glioblastoma and implications for combination therapy with temozolomide. *Neuro Oncol*. 2011;13(4):384-92.
30. Sukumari-Ramesh S, Singh N, Dhandapani KM, Vender JR. mTOR inhibition reduces cellular proliferation and sensitizes pituitary adenoma cells to ionizing radiation. *Surg Neurol Int*. 2011;2:22.
31. Swensen JJ, Keyser J, Coffin CM, Biegel JA, Viskochil DH, Williams MS. Familial occurrence of schwannomas and malignant rhabdoid tumour associated with a duplication in SMARCB1. *J Med Genet*. 2009;46(1):68-72.

www.acho-web.org

► Andrés Felipe Cardona¹

¹Editor Jefe RCHO

De acuerdo con la National Research Corporation, 1 de cada 5 americanos utiliza de forma regular diversos sitios web para obtener noticias referentes al cuidado y acceso de la salud. No es común que los médicos reconozcamos el impacto de la información sobre la hematología y oncología disponible en un formato virtual; no obstante, cerca del 40% de quienes proporcionan servicios sanitarios en cáncer ofertan nociones respecto de los cuidados básicos, el direccionamiento estratégico y la secuencia terapéutica de diversas enfermedades en estas áreas^{1,2}.

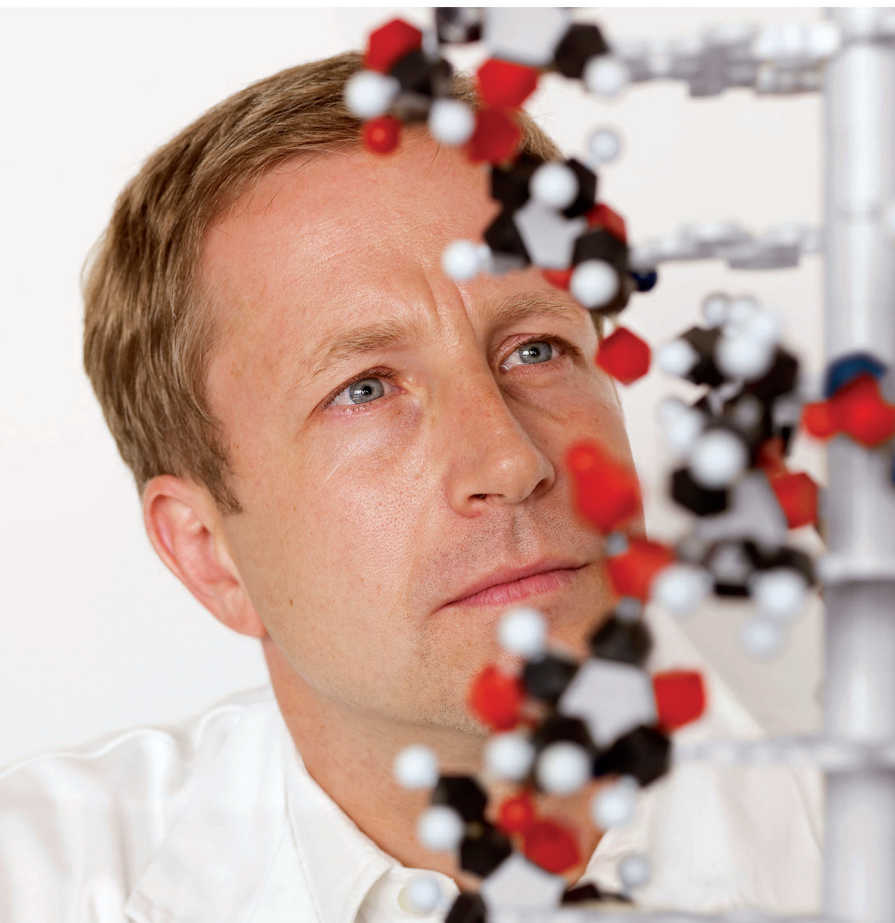
Reconociendo la importancia de la internet, Kinnane y colaboradores agruparon la información de 52 estudios que evaluaron críticamente los datos para cuidadores y pacientes con cáncer; de forma global, la revisión sistemática encontró una gran heterogeneidad entre las herramientas disponibles, concentrando la información en la búsqueda de datos de buena calidad y la actividad de grupos de apoyo³. Una de las consideraciones

fundamentales de este resumen fue ampliar las barreras que tienen las asociaciones de especialistas encargadas de tratar enfermedades complejas para facilitar el acceso a datos confiables. Los ejemplos más reconocidos se encuentran en la American Society of Clinical Oncology (www.asco.org) y en la American Society of Hematology (www.ash.org). Sin embargo, la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO) no contaba con este recurso, motivo por el que la Junta Directiva 2011-2013, en conjunto con el esfuerzo previo del doctor Mauricio Lema, emprendió el camino para generar un portal que permitiera mostrar las estrategias renovadas de nuestra agrupación. El sitio se diseñó para contener un directorio de miembros, un espacio dinámico para la *Revista Colombiana de Hematología y Oncología (RCHO)*, y un portal para la presentación de noticias, difusión de eventos y comentarios.

Esperamos que la página web sea de su agrado, facilite la comunicación y mejore nuestra actividad gremial.

Referencias

1. Gadaleta E, Lemoine NR, Chelala C. Online resources of cancer data: barriers, benefits and lessons. *Brief Bioinform.* 2011;12(1):52-63.
2. Azu MC, Lilley EJ, Kolli AH. Social media, surgeons, and the Internet: an era or an error? *Am Surg.* 2012;78(5):555-8.
3. Kinnane NA, Milne DJ. The role of the Internet in supporting and informing carers of people with cancer: a literature review. *Support Care Cancer.* 2010;18(9):1123-36.



Roche, Innovación al servicio de los pacientes con cáncer

Por más de 10 años hemos beneficiado a miles de pacientes colombianos, permitiendo su acceso a terapias innovadoras que han mejorado sustancialmente su calidad de vida.

Actualmente desarrollamos investigaciones en diversos campos de la oncología para llevar a los pacientes bienestar, salud y un mejor porvenir para ellos y sus familias.



COM-017-13

Nuestro mundo se centra alrededor de ellos

ACCIÓN

Como investigadores del cáncer, nos atrevemos a proponer vías inexploradas en la ciencia y la investigación

PROPÓSITO

Nos comprometemos y ejecutamos una visión, colaborando con la comunidad de oncología para ofrecer resultados personalizados y medibles que permitan mejorar y prolongar la vida.

IMPACTO

Nos esforzamos por avanzar en la lucha contra el cáncer, aplicando continuamente la investigación a la práctica clínica y adaptándonos a las necesidades individuales de las personas que viven con cáncer.

Este es nuestro compromiso. Esto es GSK Oncología.

Si usted desea reportar una situación clínica desfavorable ocurrida durante el uso de un producto de GlaxoSmithKline, favor comunicarse al teléfono 01 8000 11 86 86 o escribir al correo electrónico: programa.dirmedica@gsk.com
MAYOR INFORMACIÓN : GLAXOSMITHKLINE Colombia S.A., Calle 26 # 69B-45 Edificio Bogotá Corporate Center Piso 9.
Línea de información gratuita: 01 8000 118686. Página Web: www.gsk.com



GlaxoSmithKline
Oncología

Instrucciones 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 scho@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. Descarta la elegibilidad de los sujetos de experimentación, aporte detalles sobre la aleatorización y el cegamiento de las observaciones. Reporte las pérdidas o deserciones en los ensayos clínicos, y especifique los programas o paquetes estadísticos empleados.

- Resultados: presente los resultados en secuencia lógica, incluya cuadros estadísticos e ilustraciones. Evite repetir en el texto los datos de las tablas y enfatice o resuma solo las observaciones más importantes. Use gráficas como alternativas a los cuadros estadísticos con muchas entradas y no duplique los datos.
- Discusión: resalte los aspectos nuevos e importantes del estudio y las conclusiones derivadas de este. No repita en detalle los datos u otro material dado en la introducción o los resultados. Incluya en la discusión las implicaciones de sus hallazgos, así como las limitaciones y los aportes para futuras investigaciones. Relate las observaciones relevantes de otros estudios similares y relacione las conclusiones con los objetivos del estudio, evitando calificar o concluir a partir de lo obtenido. Intente establecer nuevas hipótesis cuando se requiera, pero menciónelas claramente como tales.

Artículos de revisión

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

- Resumen: máximo 250 palabras, no estructurado.
- Introducción: debe establecer el propósito y fundamento de la revisión. Se recomienda incluir un párrafo independiente que describa los procedimientos para la búsqueda y los criterios de selección de la información.
- Desarrollo de tema: debe incluir un análisis crítico de la literatura y datos propios de los autores. En lo posible, se sugiere contemplar al menos dos

referencias locales o regionales, obtenidas en índices internacionales, como Lilacs. El manuscrito tendrá que incluir tablas, esquemas y figuras que lo hagan ágil, ofreciendo una comprensión rápida de su contenido. El desarrollo del tema se puede estructurar en capítulos de acuerdo con la temática establecida y estos, a su vez, pueden organizarse mediante subtítulos. Tal organización debe seguir una frecuencia lógica.

- Conclusiones: se sugiere incluir algunas consideraciones para quienes toman decisiones sobre el tema.

Casos clínicos

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

Imágenes en hematología y oncología

Debe incluir un comentario corto que resalte la importancia del tema ilustrado, extremando la nitidez de los hallazgos reportados señalándolos

con símbolos. Intente no realizar montajes ni hacer leyendas incorporadas. Estas deben presentarse en una hoja aparte y ser explicativas, para no tener que recurrir al texto.

Cartas al editor

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

Referencias (para todas las categorías de publicación)

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

Para sus pacientes con CMM,** después del fallo inicial de antraciclinas y taxanos



Considere IXEMPRA® como terapia combinada o monoterapia.*

ADVERTENCIA: TOXICIDAD EN ALTERACIÓN HEPÁTICA

IXEMPRA® en combinación con capecitabina está contraindicado en pacientes con AST o ALT >2,5 x LSN o bilirubina >1 x LSN debido al riesgo aumentado de muerte relacionada con toxicidad y neutropenia.

INDICACIONES Y USO

Ixemptra® está indicado en combinación con capecitabina para el tratamiento de pacientes con cáncer mamario metastático o local avanzado después del fracaso con una antraciclina y un taxano. Ixemptra® como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer mamario metastático o localmente avanzado después del fracaso con una antraciclina, un taxano y capecitabina.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a fármacos formulados con Cremophor® EL o sus derivados.
- Pacientes con un recuento de neutrófilos <1.500 células/mm³ o un recuento de plaquetas <100.000 células/mm³.
- Ixemptra® en combinación con capecitabina está contraindicado en pacientes con AST o ALT >2,5 x LSN o bilirubina >1 x LSN debido al mayor riesgo de toxicidad y muerte relacionada con neutropenia.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Neuropatía periférica: Controlar los síntomas de neuropatía. Se debe ser cauto en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus o neuropatía periférica preexistente. Es posible que los pacientes que experimentan nuevos síntomas o empeoramiento requieran una reducción o retraso en la dosis de Ixemptra®.
- Mielosupresión: Se manifiesta principalmente como neutropenia. Se recomienda realizar recuentos de células sanguíneas periféricas frecuentes para todos los pacientes que reciben Ixemptra® y ajustar la dosis cuando sea apropiado.
- Los pacientes tratados con Ixemptra® como monoterapia deben recibir una dosis reducida dependiendo del grado de insuficiencia hepática. No se recomienda el uso de Ixemptra® en pacientes con AST o ALT >10 x LSN o bilirubina >3 x LSN.
- Reacciones de hipersensibilidad: Todos los pacientes deben ser medicados previamente con un antagonista H1 y H2 aproximadamente 1 hora antes de la infusión de Ixemptra® y deben ser observados para detectar reacciones de hipersensibilidad.
- Ixemptra® puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Se debe advertir a las mujeres que no queden embarazadas mientras reciben Ixemptra®.
- Reacciones adversas cardíacas: Se debe ser cauto con los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca. En los pacientes que desarrollan isquemia cardíaca o función cardíaca disminuida se debe considerar la suspensión de Ixemptra®.
- Dado que Ixemptra® contiene alcohol deshidratado USP, se debe considerar la posibilidad de efectos sobre el sistema nervioso central y otros efectos del alcohol.

REACCIONES ADVERSAS

- Las reacciones adversas más comunes (≥20%) fueron neuropatía sensorial periférica, fatiga/astenia, mialgia/artralgia, alopecia, náuseas, vómitos, estomatitis/mucositis, diarrea y dolor musculoesquelético. Las siguientes reacciones adicionales ocurrieron en un ≤20% en el tratamiento combinado: síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar (mano-pie), anorexia, dolor abdominal, trastornos en las uñas y estreñimiento.
- Las anomalías hematológicas más comunes (>40%) incluyen neutropenia, leucopenia, anemia y trombocitopenia.
- Se ha informado dermatitis de recuerdo de la radiación durante el uso posterior a la comercialización de Ixemptra®.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Los inhibidores de CYP3A4 pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de ixabepilona. Si no se puede administrar un tratamiento alternativo, se debe considerar un ajuste de dosis.
- Los inductores de CYP3A4 pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de ixabepilona. Por lo tanto, deben considerarse agentes terapéuticos con bajo potencial inductor enzimático.
- La ixabepilona no inhibe las enzimas CYP a concentraciones clínicamente relevantes y no se espera que altere las concentraciones plasmáticas de otros fármacos.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- En el período de lactancia se debe tomar una decisión en cuanto a la interrupción de la lactancia o de la administración de Ixemptra® teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.
- No se ha establecido la eficacia en pacientes pediátricos.

Referencia inserto en español del producto actualizado a octubre de 2011. Código: 1243915A6.



Material Dirigido Exclusivamente Al Cuerpo Médico.

* Cobham M, Donovan D. Ixabepilona: a new treatment option for the management of taxane-resistant metastatic breast cancer. Cancer Management and Research 2009; 1 69-77

** Cancer de Mama Metastático

Dosis inicial en LMC fase crónica

Una tableta,
Una vez al día¹
100mg



- ✓ **SPRYCEL**[®] ofrece una respuesta duradera y mejora la supervivencia libre de progresión.¹
- ✓ **SPRYCEL**[®] mantiene bajas tasas de transformación a fases avanzadas de la enfermedad.¹
- ✓ Un cambio temprano a **SPRYCEL**[®] conduce a mejores respuestas.²
- ✓ **SPRYCEL**[®] tiene un perfil de seguridad bien caracterizado, con bajas tasas de interrupción del tratamiento.^{3,4}

INDICACIONES Tratamiento de adultos con Leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) en fase crónica de diagnóstico reciente. LMC Ph+ en fase crónica, acelerada, o mieloblástica o linfoblástica con resistencia o intolerancia a tratamiento previo, incluido imatinib. Leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Philadelphia positivo (LLA Ph+) con resistencia o intolerancia a tratamiento previo.

CONTRAINDICACIONES Sprycel[®] está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a dasatinib o a cualquier otro componente de Sprycel[®].

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - **Mielosupresión:** Puede presentarse trombocitopenia, neutropenia y anemia. Generalmente fue reversible y habitualmente manejada con suspensión temporal o reducción de la dosis. Deben realizarse recuentos completos de sangre de forma regular. - **Eventos relacionados con sangrado:** La mayoría de los eventos de sangrado estuvieron asociados con trombocitopenia grave. Utilizar Sprycel[®] con precaución en pacientes que requieren tomar medicamentos inhibidores de la función plaquetaria o anticoagulantes. - **Retención de líquido:** Sprycel[®] se asocia con la retención de líquido. Estos eventos generalmente se manejaron con medidas de atención complementaria que incluyen diuréticos o tratamientos cortos con esteroides. - **Prolongación del intervalo QT:** Sprycel[®] debe administrarse con precaución a pacientes que tienen o pueden desarrollar prolongación del intervalo QTc. - **Insuficiencia cardíaca congestiva, Disfunción ventricular izquierda e Infarto de miocardio:** Se debe monitorear a los pacientes para detectar los signos o síntomas consistentes con la disfunción cardíaca y deben recibir el tratamiento adecuado. - **Hipertensión Arterial Pulmonar:** Evaluar al paciente para detectar signos y síntomas de enfermedad cardiopulmonar subyacente antes de iniciar tratamiento con Sprycel[®] y durante el tratamiento. Si se confirma hipertensión arterial pulmonar, se deberá descontinuar permanentemente el tratamiento con Sprycel[®]. - **Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que deben evitar quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con Sprycel[®].**

REACCIONES ADVERSAS Las reacciones adversas informadas con más frecuencia en ≥10% de los pacientes con diagnóstico reciente de LMC en fase crónica incluyeron mielosupresión, eventos de retención de líquidos (derrame pleural, edema localizado superficial, edema generalizado), diarrea, cefalea, dolor musculoesquelético y erupción. Las reacciones adversas informadas con más frecuencia en ≥20% de los pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib incluyeron mielosupresión, eventos de retención de líquidos, diarrea, cefalea, disnea, erupción cutánea, fatiga, náuseas y hemorragia.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Debe evitarse el uso concomitante de Sprycel[®] y los fármacos que inhiben CYP3A4. Los inductores de CYP3A4, pueden disminuir los niveles de dasatinib. Si debe administrarse Sprycel[®] con un inductor CYP3A4, debe considerarse un aumento de la dosis de Sprycel[®]. Si se requiere tratamiento con antiácidos, la dosis de antiácidos debe administrarse con dos horas de diferencia de la dosis de Sprycel[®]. No se recomienda el uso concomitante de antagonistas H2 o inhibidores de la bomba de protones con Sprycel[®]. Se debe considerar el uso de antiácidos en su lugar. Los sustratos de CYP3A4 que tienen un índice terapéutico estrecho deben ser administrados con cuidados en pacientes que reciben Sprycel[®].

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS En la etapa de lactancia, se debe decidir si se interrumpirá el amamantamiento o el uso del fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Sprycel[®] en pacientes menores de 18 años de edad. Se recomienda precaución al administrar Sprycel[®] a pacientes con disfunción hepática.

REFERENCIA Inserto en español del producto actualizado a octubre de 2011. Código: 1292897A0.

REFERENCIAS

1. Shah N, Cortes JE, Schiffer F, et al. Five-year follow-up of patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML-CP) receiving dasatinib. Presentado en la Reunión Anual de la American Society of Clinical Oncology: Junio 3-7, 2011; Chicago, IL. *J Clin Oncol*.
2. Kantarjian H, Pasquini R, Levy V, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia resistant to imatinib at a dose of 400 to 600 milligrams daily: two-year follow-up of a randomized phase 2 study (START-R). *Cancer*. 2009;115:4136-4147.
3. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib vs imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362:2260-2270.
4. Laneville P, Baccarani M, Cortes J, et al. Analysis of patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML-CP) who develop pleural effusion on first-line dasatinib: management and outcomes. Presentado en: Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology: June 3-7, 2011; Chicago, IL. *J Clin Oncol*. 2011;29(suppl): abstract 6605.

