

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, ampollosas 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, angiopatía, 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):711-723

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
Ricardo Brugés, MD, MSc
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
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

OCTUBRE DE 2013 • VOLUMEN 2 - NÚMERO 3 [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, MSc
Departamento de Hematología y Oncología
Clínica de Oncología Astorga
(Medellín, Colombia)

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

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

Hernán Carranza, MD, MSc
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 Mamaría
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, MSc
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] OCTUBRE DE 2013 • VOLUMEN 2 - NÚMERO 3

EDITORIALES

- 10** Genotipificación del melanoma
Alicia Quiroga
- 12** Compromiso de la médula ósea en linfomas agresivos: un concepto intuitivo
Andrés Acevedo, Martha Liliana Romero

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 14** Genotipificación del melanoma en Colombia
Hernán Carranza, Pilar Archila, Carlos Vargas, Laura Bernal, Jorge Miguel Otero, July Katherine Rodríguez, Jorge Jerez, José Alfredo Szelezsan, Adriana Medina, Diana Torres, Jesús Insuasty, Orlando Ricaurte, Diego Lopera, Alejo Jiménez, Carlos Rojas, Mauricio Lema, Isabel Durango, Leonardo Rojas, Andrés Yepes, Martha Lucía Celiz, Gustavo Rojas, Ricardo Duarte, Rodolfo Gómez, Elías Quintero, Andrés Felipe Cardona
- 24** Compromiso de médula ósea en pacientes con linfoma B difuso de célula grande
Milton Alberto Lombana, Juan Felipe Combariza, Ana Milena Torres, Javier Segovia, Andrés Acevedo, Luis Eduardo Pino

ARTÍCULO ESPECIAL

- 32** William Dameshek en Bogotá, una retrospectiva
Hernando Sarasti

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 36** Carcinoma medular gástrico
Alicia Quiroga, Fernando Contreras, Ricardo Elías Brugés

CASOS CLÍNICOS

- 40** Nuevas perspectivas moleculares para el tratamiento de los meningiomas anaplásicos recurrentes: a propósito de un caso
José M. Behaine, Juan Armando Mejía, Nicolás Useche, Sonia Bermúdez, Andrés Felipe Cardona

IMÁGENES EN HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

- 45** Respuesta a vismodegib en un meduloblastoma recurrente
Laura Bernal, Nicolás Useche, Sonia Bermúdez, Andrés Felipe Cardona

A LOS AUTORES

- 52** Instrucciones para el desarrollo y la publicación de artículos

REVISTA COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

[Publicación oficial de la ACHO] OCTUBRE DE 2013 • VOLUMEN 2 - NÚMERO 3

EDITORIALS

- 10** Genotyping melanoma
Alicia Quiroga
- 12** Bone marrow involvement in aggressive lymphomas: an intuitive concept
Andrés Acevedo, Martha Liliana Romero

ORIGINAL ARTICLES

- 14** Genotyping melanoma in Colombia
Hernán Carranza, Pilar Archila, Carlos Vargas, Laura Bernal, Jorge Miguel Otero, July Katherine Rodríguez, Jorge Jerez, José Alfredo Szelezsan, Adriana Medina, Diana Torres, Jesús Insuasty, Orlando Ricaurte, Diego Lopera, Alejo Jiménez, Carlos Rojas, Mauricio Lema, Isabel Durango, Leonardo Rojas, Andrés Yepes, Martha Lucía Celiz, Gustavo Rojas, Ricardo Duarte, Rodolfo Gómez, Elías Quintero, Andrés Felipe Cardona
- 24** Bone marrow involvement in patients with diffuse large B-cell lymphoma
Milton Alberto Lombana, Juan Felipe Combariza, Ana Milena Torres, Javier Segovia, Andrés Acevedo, Luis Eduardo Pino

SPECIAL ARTICLE

- 32** William Dameshek in Bogotá, a retrospective
Hernando Sarasti

REVIEW ARTICLE

- 36** Gastric medullary carcinoma
Alicia Quiroga, Fernando Contreras, Ricardo Elías Brugés

CLINICAL CASES

- 40** Novel molecular perspectives for the treatment of recurrent anaplastic meningiomas: a case report
José M. Behaine, Juan Armando Mejía, Nicolás Useche, Sonia Bermúdez, Andrés Felipe Cardona

IMAGES IN HEMATOLOGY AND ONCOLOGY

- 45** Response to vismodegib in recurrent medulloblastoma
Laura Bernal, Nicolás Useche, Sonia Bermúdez, Andrés Felipe Cardona

TO THE AUTHOR'S

- 52** Instructions for developing and publishing articles



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 acetónico) 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 prednisonolona 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 prednisonolona 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. Premediar 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 con rehidratación, 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 $\geq 1,5 \times$ 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 fármaco-fármaco con JEVYANA. Prednisona o prednisonolona 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 descifrarse la sobredosis. Deben adoptarse otras medidas sintomáticas adecuadas, según sea necesario. ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA (LÉASE 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].

Genotipificación del melanoma

Genotyping melanoma

► Alicia Quiroga¹

¹ Grupo Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología (INC), Bogotá, Colombia.

El melanoma maligno es una neoplasia que ha tenido grandes avances terapéuticos en los últimos años, ya que, a través del estudio de la biología molecular tumoral, se ha logrado, como en muchas otras neoplasias, disponer de diferentes terapias blanco que han modificado el curso de la enfermedad, especialmente en el ámbito metastásico.

Aunque el conocimiento y la identificación de oncogenes y vías de señalización tumoral han sido enormes, la heterogeneidad tumoral tan grande que presenta la entidad y sus diferentes subtipos histológicos han hecho que el estudio molecular sea mucho más complejo.

Las mutaciones de BRAF, presentes en diferentes neoplasias¹, representan una alteración frecuente en los melanomas, que varía dependiendo de la población estudiada, la cual, en términos generales, está alrededor del 50%, la localización del melanoma y la exposición solar, siendo más frecuente en los pacientes con melanomas cutáneos que tienen una exposición solar intermitente².

En un esfuerzo por conocer la biología tumoral de dicha entidad en Colombia, se propuso realizar un estudio que incluyó 81 pacientes con diferentes características clínicas y melanomas de cualquier localización³, en el cual se evaluaron las mutaciones más frecuentes (BRAF, NRAS y cKIT).

Se demostró una menor frecuencia de mutaciones del BRAF (24,7%), aunque esta baja frecuencia de mutaciones se ha documentado en otro tipo de poblaciones, especialmente las orientales; estos hallazgos pueden estar en relación con una mayor edad de la población estudiada y una mayor frecuencia de melanoma de mucosas y de tipo lentiginoso acral. Aunque en el presente estudio la mutación del BRAF V600E representó la totalidad de los casos, cabe resaltar que también se llevó a cabo la determinación de la mutación V600K. A pesar de que es mucho menos usual, la detección de esta es importante, pues puede tener un comportamiento clínico distinto⁴ y representa

un blanco terapéutico potencial. Entre los hallazgos de análisis multivariado, igualmente cabe destacar la diferencia estadística de la presencia de mutaciones del BRAF en el sitio del tumor primario y la metástasis, sugiriéndose un evento temprano de la enfermedad, aunque no como un factor único, ya que también se ha documentado en nevus⁵.

Así mismo, las mutaciones de NRAS, halladas en una menor proporción en el estudio (6,1 vs. 15-20%), están en relación con que son menos frecuentes en los pacientes con melanoma de mucosas y lentiginoso acral; sin embargo, su importancia radica en que es la segunda mutación en frecuencia, después del BRAF, en los melanomas cutáneos, y los pacientes que presentan tales mutaciones pueden tener alternativas terapéuticas. Hay estudios en curso que están evaluando terapias *target* para dicha mutación⁶ y, adicionalmente, inhibición de la vía *dowstream*, incluyendo inhibidores de MEK y PI3k/Akt.

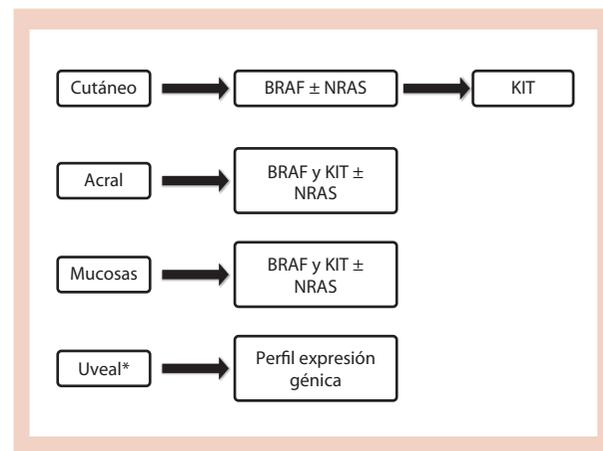
En los pacientes que tienen melanomas cutáneos y no presentan mutaciones de BRAF o del NRAS, que son mutuamente excluyentes, se han encontrado alteraciones de otros componentes de la vía del RAS-BRAF, como un aumento en el número de copias de los genes de la quinasa dependiente de ciclina 4 (CDK4) y ciclina D1 (CCND1)⁷, que también deberían evaluarse, puesto que a futuro son posibles blancos terapéuticos. No obstante, una importante proporción de melanomas cutáneos son debidos a exposición solar que conlleva a activación de vías oncogénicas diferentes.

Las mutaciones en el cKIT son más comunes en los pacientes con melanomas de mucosas y acrales, alrededor del 15-40%; adicionalmente, la literatura reporta una mayor frecuencia de tales mutaciones en los pacientes con melanoma cutáneo con exposición solar⁸. En el presente estudio, se encontró una frecuencia esperada de dichas mutaciones, en la cual el análisis multivariado demostró tener una asociación entre la mutación del cKIT y el sitio de la lesión primaria.

Aunque el estudio incluyó una baja proporción de melanomas uveales, acorde con lo reportado en la literatura, se halló que ninguno de los pacientes tenía mutaciones del BRAF, NAR o cKIT, ya que estos pacientes presentan un espectro diferente de la enfermedad, donde las alteraciones genéticas más habituales son las del GNAQ, GNA11 y BRCA1-associated protein 1 (BAP1); esta última le confiere un alto poder de desarrollar enfermedad metastásica⁹. A diferencia de los melanomas uveales, los melanomas originados en la conjuntiva tienen mutaciones similares a los melanomas de piel, que incluyen en frecuencia mutaciones del BRAF y NRAS.

Estudios de nuestra población nos permiten conocer la frecuencia de las mutaciones comunes y explorar alternativas de la patogénesis de la enfermedad; en nuestro caso, podemos orientar el diagnóstico molecular dirigido según la localización del melanoma para poder ofrecer alternativas de terapia personalizada (figura 1). Sin embargo, una mayor exposición solar en nuestro medio conlleva a activación de vías oncogénicas

Figura 1. Determinación de alteraciones genéticas según el tipo de melanoma.



*Mutaciones frecuentes en GNAQ, GNA11 y/o BAP1.

Fuente: adaptado con autorización de Mar VJ, Wong SQ, Li J, Scolyer RA, McLean C, Papenfuss AT, et al. BRAF/NRAS wild-type melanomas have a high mutation load correlating with histologic and molecular signatures of UV damage. Clin Cancer Res. 2013;19(17):4589-98.

complejas que requiere documentar alteraciones genómicas diferentes y nuevas alternativas terapéuticas a futuro, además de educación a la población y mejores estrategias de prevención.

Referencias

1. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. Nature. 2002;417(6892):949-54.
2. Maldonado JL, Fridlyand J, Patel H, Jain AN, Busam K, Kageshita T, et al. Determinants of BRAF mutations in primary melanomas. J Natl Cancer Inst. 2003;95(24):1878-90.
3. Carranza H, Archila P, Vargas C, Bernal L, Otero JM, Rodríguez JK, et al. Genotipificación del melanoma en Colombia. Rev Colomb Hematol Oncol. 2013;2(3).
4. Menzies AM, Haydu LE, Visintin L, Carlino MS, Howle JR, Thompson JF, et al. Distinguishing clinicopathologic features of patients with V600E and V600K BRAF-mutant metastatic melanoma. Clin Cancer Res. 2012;18(12):3242-9.
5. Pollock PM, Harper UL, Hansen KS, Yudt LM, Stark M, Robbins CM, et al. High frequency of BRAF mutations in nevi. Nat Genet 2003;33(1):19-20.
6. Ascierto PA, Schadendorf D, Berking C, Agarwala SS, van Herpen CM, Queirolo P, et al. MEK162 for patients with advanced melanoma harbouring NRAS or Val600 BRAF mutations: a non-randomised, open-label phase 2 study. Lancet Oncol. 2013;14(3):249-56.
7. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. N Engl J Med. 2005;353(20):2135-47.
8. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, Bastian BC. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. J Clin Oncol. 2006;24(26):4340-6.
9. Harbour JW, Onken MD, Roberson ED, Duan S, Cao L, Worley LA, et al. Frequent mutation of BAP1 in metastasizing uveal melanomas. Science. 2010;330(6009):1410-3.

Compromiso de la médula ósea en linfomas agresivos: un concepto intuitivo

Bone marrow involvement in aggressive lymphomas: an intuitive concept

► Andrés Mauricio Acevedo¹, Martha Liliana Romero²

¹ Grupo Colombiano para la Investigación Clínica y Molecular del Cáncer (ONCOLGroup).

² Departamento Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica, Sección Hematopatología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

El linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) constituye aproximadamente el 40% de todos los linfomas no Hodgkin, representando el subtipo más frecuente de este tipo de neoplasias en Colombia y en el mundo¹. A pesar de los avances en su tratamiento, con tasas de supervivencia global a cinco años del 58%, entre el 30 y 50% de los pacientes no obtiene la curación de la enfermedad con el tratamiento estándar². El entendimiento en la biología del LBDCG ha revelado una neoplasia clínica y molecularmente heterogénea³ en la que es una prioridad identificar factores pronósticos que permitan caracterizar grupos de pacientes con el fin de ofrecer tratamientos más personalizados y específicamente dirigidos al tumor.

Actualmente, el Índice Pronóstico Internacional (IPI) es el indicador pronóstico más importante al momento del diagnóstico de los pacientes con LBDCG⁴. Sin embargo, su descripción se realizó mucho tiempo antes del uso clínico de terapias biológicas tales como rituximab, por lo que su aplicabilidad en el tratamiento contemporáneo de los LBDCG es materia de investigación. Últimamente se han efectuado grandes avances en el estudio de factores pronóstico de la enfermedad, estableciendo marcadores intrínsecos del origen tumoral reflejados sobre su perfil de expresión genética, como *C-MYC*, *BCL2*, *CD5* y *CD30*⁵. No obstante, su implicación pronóstica no ha sido completamente reproducible y, por lo tanto, su uso ha sido controvertido. Por ende, son requeridos nuevos estudios de factores pronósticos y terapias para esta neoplasia.

En su descripción original⁶, el IPI contempla el compromiso de la médula ósea sin tener en cuenta su característica concordante o discordante como un criterio independientemente relevante; solo lo contempla para el compromiso extranodal. En el presente número, Lombana y colaboradores llevan a cabo un análisis retrospectivo y multicéntrico para evaluar el impacto pronóstico del compromiso de la médula ósea concordante por LBDCG en pacientes de cuatro instituciones de diferentes ciudades colombianas. A diferencia de otras series publicadas^{7,8}, este tipo de compromiso se asoció a una menor respuesta al tratamiento, pero sin impactar la supervivencia global. Dicha información constituye la primera evidencia existente en cuanto a factores pronósticos, especialmente de aplicación para la práctica clínica, para el LBDCG en pacientes colombianos. La exploración de los aspectos clínicos de la enfermedad mediante estudios prospectivos de mayor envergadura podría permitir una mejor comprensión y consolidación sobre el impacto pronóstico y terapéutico del LBDCG. Estudios multicéntricos colaborativos como el presente superan los obstáculos tradicionales para la recolección de la información y proveen conclusiones de mayor aplicabilidad, una tendencia a ser generalizada en los esfuerzos investigativos en hematooncología en nuestro país. Esperamos que este sea un primer paso en la consolidación de iniciativas por obtener información epidemiológica y facilitar la construcción de registros para las neoplasias hematooncológicas.

Referencias

1. Laurini JA, Perry AM, Boilesen E, Diebold J, Maclennan KA, Müller-Hermelink HK, et al. Classification of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America: a review of 1028 cases. *Blood*. 2012;120(24):4795-801.
2. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Fermé C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*. 2005;23(18):4117-26.
3. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 2000;403(6769):503-11.
4. Ghielmini M, Vitolo U, Kimby E, Montoto S, Walewski J, Pfreundschuh M, et al. ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Ann Oncol*. 2013;24(3):561-76.
5. Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR, Armitage JO, Bonadonna G, Brittinger G, et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med*. 1993;329(14):987-94.
6. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, Connors JM, Campo E, Fisher RI, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346(25):1937-47.
7. Sehn LH, Scott DW, Chhanabhai M, Berry B, Ruskova A, Berkahn L, et al. Impact of concordant and discordant bone marrow involvement on outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *J Clin Oncol*. 2011;29(11):1452-7.
8. Chung R, Lai R, Wei P, Lee J, Hanson J, Belch AR, et al. Concordant but not discordant bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma predicts a poor clinical outcome independent of the International Prognostic Index. *Blood*. 2007;110(4):1278-82.

Genotipificación del melanoma en Colombia

Genotyping melanoma in Colombia

► Hernán Carranza^{1,2,5}, Pilar Archila^{2,3,5}, Carlos Vargas^{1,2,5}, Laura Bernal^{1,5}, Jorge Miguel Otero^{1,2,5}, July Katherine Rodríguez^{2,5}, Jorge Jerez³, José Alfredo Szelezsan³, Adriana Medina³, Diana Torres^{2,4}, Jesús Insuasty⁵, Orlando Ricarte⁶, Diego Lopera⁷, Alejo Jiménez⁸, Carlos Rojas⁹, Mauricio Lema¹⁰, Isabel Durango¹¹, Leonardo Rojas¹², Andrés Yepes¹¹, Martha Lucía Celiz², Gustavo Rojas⁷, Ricardo Duarte¹³, Rodolfo Gómez⁸, Elías Quintero¹⁴, Andrés Felipe Cardona^{1,2,5}

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

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

³ Departamento de Patología, Fundación Universitaria Ciencias de la Salud (FUCS), Hospital de San José (Bogotá, Colombia).

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

⁵ Departamento de Oncología, Hospital Universitario de Santander (Bucaramanga, Colombia).

⁶ Departamento de Patología, Universidad Nacional de Colombia (Bogotá, Colombia).

⁷ Departamento de Hematología y Oncología, Oncólogos de Occidente (Armenia, Colombia).

⁸ Departamento de Oncología Clínica, Instituto de Cancerología, Clínica Las Américas (Medellín, Colombia).

⁹ Departamento de Oncología, Centro de Cáncer y Enfermedades Hematológicas (FOSCAL) (Bucaramanga, Colombia).

¹⁰ Departamento de Hematología y Oncología, Clínica Astorga/SOMA (Medellín, Colombia).

¹¹ Departamento de Oncología, Unidad de Cancerología, Hospital Pablo Tobón Uribe (Medellín, Colombia).

¹² Departamento de Oncología, Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) (México, México D.F.).

¹³ Departamento de Oncología, Clínica Colsanitas (Bogotá, Colombia).

¹⁴ Sección Cirugía de Seno y Tejidos Blandos, Clínica Colsanitas (Bogotá, Colombia).

¹⁵ Estos autores contribuyeron de forma equitativa en el estudio.

Resumen

Introducción: El melanoma presenta una elevada heterogeneidad clonal que sigue un patrón geográfico. Con el advenimiento de los inhibidores específicos del BRAF, se han realizado múltiples esfuerzos para explorar el genotipo de estas neoplasias a nivel mundial, documentando las alteraciones puntuales V600E y V600K en cerca del 50% de los afectados nacidos en los Estados Unidos, Europa occidental y Australia. Pocos estudios han evaluado la presencia de alteraciones en el BRAF y en el KIT en población hispana, encontrando una frecuencia entre el 39 y 77%, y 0%, respectivamente.

Materiales y métodos: Se exploró en 81 pacientes la presencia de mutaciones en el BRAF (V600E/V600K), NRAS (exones 1 y 2) y cKIT (exones 9 y 11) usando técnicas de secuenciación y RT-PCR (COBAS), previa confirmación de la histología y microdissección.

Resultados: El promedio de edad fue de 53 años (DE $\pm 14,5$) y el 59% tenía más de 50 años al momento del diagnóstico; 47 casos (58%) eran mujeres y el resto hombres. Según el origen del melanoma, el 39,5% presentaba tumores originados en piel crónicamente expuesta a la luz solar, el 19,8% no fueron tipificables, el 19,8% tenía neoplasias lentiginosas acrales, el 7,4% tenía primarios de mucosas y el 1,2% tumores uveales. En general, la representación tumoral en el tejido embebido en parafina fue buena (80%), el sitio para la toma de la muestra fue en la gran mayoría la piel (42%), los ganglios (26%) y el pulmón (9,8%). En el 70% de los casos, el estado tumoral fue mayor que 3 y en el 30% fue imposible obtener la información concerniente a este ítem. La frecuencia de mutaciones en BRAF fue 24,7% (n = 20), para cKIT fue del 4,9% (n = 4) y para NRAS fue del 6,1% (n = 5). El 69,4% (36 casos evaluables) tuvo un KI67 mayor al 20%, hallazgo que fue mayor en los pacientes con lesiones originadas en piel crónicamente expuesta (p = 0,052) y entre los mutados del BRAF (p = 0,048).

Conclusiones: El perfil mutacional de los pacientes colombianos con melanoma es diferente al descrito previamente en la literatura, en especial para BRAF. Estos hallazgos son concordantes con una mayor prevalencia de lesiones originadas en mucosas y del tipo lentiginoso acral.

Palabras clave: melanoma, genotipificación, mutación, oncogén, BRAF.

Abstract

Introduction: Melanoma has high clonal heterogeneity which follows a geographical pattern. The advent of therapy involving BRAF-specific inhibitors has enabled many efforts at exploring these neoplasias' genotype around the world, documenting V600E and V600K alterations in about 50% of affected patients born in the USA, Western Europe and Australia. Few studies have evaluated the presence of alterations in the BRAF and KIT in the Hispanic population, finding a frequency between 39 and 77%, and 0%, respectively.

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Andrés Felipe Cardona, MD, MSc, PhD. Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

Dirección: Calle 119 N° 7-75. **Teléfono:** +571 603 0303 ext. 5227. **Correos electrónicos:** a_cardonaz@yahoo.com, andres.cardona@FSFB.org.co

Declaración de conflictos de interés: Carlos Alberto Vargas trabaja como asesor externo del Laboratorio Productos Roche S.A., Jorge Miguel Otero fue asesor externo de GlaxoSmithKline y Andrés Felipe Cardona recibió en el pasado estipendios de los laboratorios Pfizer S.A., Novartis de Colombia S.A., Boehringer Ingelheim S.A. y Productos Roche S.A. Carlos Vargas, Hernán Carranza, Jorge Miguel Otero y Andrés Felipe Cardona son miembros de la Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer (FICMAC). La Plataforma de Investigación Meta-Melanoma (MM-FICMAC) se diseñó y ejecutó gracias a una serie de estipendios otorgados por Novartis y Productos Roche, además de la Beca Silberman para la Investigación en Cáncer.

Fecha de recepción: 15 de febrero del 2013. **Fecha de aprobación:** 4 de mayo del 2013.

Materials and methods: 81 patients were explored for BRAF (V600E/V600K), NRAS (exons 1 and 2) and cKIT (exons 9, 11, 13 and 17) mutations using sequencing and RT-PCR (COBAS) techniques, following confirmation of histology and micro-dissection.

Results: The patients were aged 53 years old on average ($SD \pm 14,5$) and 59% were older than 50 when diagnosed; 47 cases (58%) were female. When ascertaining the origin of the patients' melanomas 39,5% of the tumours were found in skin which had been chronically exposed to sunlight, 19,8% could not be typed, 19,8% were acral-lentiginous melanomas, 7,4% were primary mucosal melanomas and 1,2% were uveal tumours. Tumour representation in paraffin-embedded tissue was good (80%), the site from which the sample was taken was usually the skin (42%), lymph nodes (26%) and the lungs (9.8%). Tumour stage was greater than 3 in 70% of the cases; however, information concerning this item could not be obtained for 30% of the patients. BRAF mutation frequency was 24,7% ($n = 20$), 4,9% ($n = 4$) for cKIT and 6,1% ($n = 5$) for NRAS. 69,4% (36 evaluable cases) had greater than 20% Ki67; this finding was greater in patients suffering lesions in chronically-exposed skin ($p = 0,052$) and in those carrying a BRAF mutation ($p = 0,048$).

Conclusions: The mutational profile of Colombian melanoma patients reported in this study differ with that described previously, especially for BRAF; however, such findings did agree with greater prevalence of mucosal and acral-lentiginous lesions.

Key words: melanoma, genotyping, mutation, oncogen, BRAF.

Introducción

El melanoma es la forma más agresiva del cáncer de piel y una de las enfermedades oncológicas con mayor letalidad; aunque representa solo el 4% de los tumores malignos de este origen, es responsable del 75 al 90% de las muertes por esta causa¹. Su incidencia y mortalidad a nivel mundial está aumentando a una tasa superior a la de cualquier otro tumor; entre los años 1985 y 2005, el riesgo de desarrollar un melanoma a lo largo de la vida pasó de ser 1/150 a 1/37 en los hombres y de 1/600 a 1/56 en las mujeres. Por esta proyección, se estima una duplicación de los casos incidentes cada 10 a 20 años¹. Actualmente, se diagnostican 75.000 casos nuevos y 9.000 muertes por melanoma a nivel mundial cada año^{2,3}. La mayoría de los pacientes con enfermedad temprana presentan recurrencia local o a distancia a pesar de la cirugía, radiación y/o inmunoterapia, con una supervivencia global a cinco años cercana al 40%⁴. Al desarrollarse las metástasis, el melanoma se torna refractario a la mayoría de las estrategias terapéuticas convencionales, manifestando respuestas inferiores al 10 al 15%, de forma que la supervivencia global a cinco años en este escenario disminuye al 15%⁵⁻⁷. Según datos de Globocan para el 2008 en Colombia, la incidencia y mortalidad por melanoma fue de 1,9 y 0,5 casos por cada 100.000 habitantes, respectivamente; esto significa que la enfermedad afecta a 855 personas cada año y es la causa de muerte en 215 de ellas en el mismo período.

Durante la última década, la investigación se ha concentrado en determinar el perfil genómico que favorece el desarrollo del melanoma, al igual que entender su compleja heterogeneidad clonal para encontrar nuevas estrategias de manejo⁸. Se han identificado diversos oncogenes conductores que siguen una presentación

variable, dependiente de la localización y de la epidemiología molecular. La alteración genética más frecuente ocurre en BRAF, un protooncogén localizado en el cromosoma 7 que codifica una serina/treonina proteinquinasa perteneciente a la superfamilia RAF, componente de la vía de señalización de las MAP quinasas⁹. Se han descrito distintas mutaciones puntuales, pero la más frecuente (85-92%) ocurre en el exón 15 y conduce a la sustitución de un ácido glutámico por valina en el codón 600 (V600E)¹⁰. La segunda mutación más común (V600K - lisina por valina) representa un 10 al 15% de las modificaciones del gen. Estas mutaciones conducen a una activación anormal de BRAF (130 a 700 veces mayor que la actividad normal) que a su vez incrementa el potencial de transformación de los melanocitos (estimulando la proliferación celular, la supervivencia, la motilidad y la angiogénesis)¹¹. Múltiples estudios epidemiológicos han determinado que las mutaciones del BRAF están presentes hasta en el 66% de los melanomas, siendo más frecuentes en pacientes menores de 55 años, en las lesiones con extensión superficial y en los tumores originados en sitios de la piel expuestos de forma intermitente al sol¹².

Por otra parte, también se han documentado mutaciones en el NRAS (10 al 30%)¹³, el cual codifica para una proteína con actividad *GTPasa* que interviene tempranamente en la vía MAP quinasa y en PI3K/AKT. Estas variaciones involucran principalmente los codones 12, 13 y 61, y se encuentran con mayor frecuencia en los melanomas de los sitios con exposición importante a la radiación ultravioleta¹⁴. En otra fracción (17-23%), se han evidenciado alteraciones en KIT, gen que codifica para un receptor transmembrana del tipo III^{16,17} que, al unirse a su ligando, activa diferentes vías de señalización

en los melanomas de tipo lentiginoso acral y en los primarios de mucosas. La mutación dominante se presenta en el exón 11, donde se sustituye una leucina por una prolina en el codón 576, y con menor frecuencia en los exones 13, 17 y 18¹⁸⁻²². Por último, la evidencia muestra que estas tres mutaciones (BRAF, NRAS y c-KIT) son mutuamente excluyentes¹⁵.

Conocer el genotipo del melanoma ha permitido la implementación de nuevas terapias dirigidas. El vemurafenib, un inhibidor selectivo del BRAF, mostró una tasa de respuesta del 48% en el estudio BRIM3, así como una mejoría significativa en la supervivencia libre de progresión (SLP) (HR 0,26, IC95% 0,20-0,33; $p < 0,0001$) y global (SG) (HR 0,37, IC95% 0,26-0,55; $p < 0,0001$) versus la dacarbacina^{23,24}. Paralelamente, algunos inhibidores de tirosinquinasa, particularmente el imatinib, han mostrado ser efectivos en melanomas con mutaciones de KIT²⁰⁻²². Estos y otros avances, entre los que cabe destacar a los inhibidores MEK, anti-CTLA-4 y anti-PD1/PDL1, han revolucionado el manejo de pacientes con melanoma metastásico^{25,26}.

El éxito de la terapia dirigida ha impulsado la realización de un sinnúmero de estudios de genotipificación del melanoma a nivel mundial; la literatura existente sugiere una frecuencia altamente variable de las mutaciones descritas según la localización geográfica, las características étnicas, la exposición a rayos ultravioleta y los tipos histológicos²⁷⁻³⁰. La mayoría de los trabajos se han llevado a cabo en población caucásica de los Estados Unidos, Europa y Australia^{26,27}, y unos pocos se han publicado en Asia²⁸⁻³⁰ y América Latina³¹⁻³³.

El objetivo de este estudio fue evaluar la presencia de mutaciones en el BRAF, NRAS y c-KIT, en una serie de pacientes colombianos con melanoma, al igual que valorar su relación con las distintas características clínicas y su impacto sobre múltiples desenlaces.

Materiales y métodos

Población

El estudio incluyó 81 adultos con diagnóstico histológico confirmado de melanoma ingresados en la Plataforma de Investigación Meta-Melanoma de la Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer (MM-FICMAC). Todos los especímenes fueron evaluados por dos pares de patólogos entrenados (AM y OR y JJ y JAS), quienes seleccionaron

tres cortes de 5 mm de espesor fijados en formalina del tejido embebido en parafina. Estas secciones fueron llevadas a microdissección (PA) previa identificación de las áreas enriquecidas por tumor con mínima necrosis. Para la selección, el registro de los pacientes debía incluir al menos la siguiente información: diversas características clínicas (identificación, edad, sexo, tipo de melanoma, estado tumoral estratificado por el American Joint Committee on Cancer Staging –7th edition–³⁴, presencia de ulceración, fecha de diagnóstico, último control y muerte), datos sobre la patología (representatividad tumoral, origen del tejido, Ki67, Breslow, nivel de Clark), el genotipo (evaluación secuencial para BRAF, NRAS y cKIT) y un desenlace (supervivencia global). Todos los pacientes consintieron la evaluación genómica al igual que la captura de la información clínica.

Extracción y amplificación del ADN

Las células microdisecadas se incubaron durante 72 horas a 37°C en 50 a 100 ml de un tampón para lisis (10 mmoles/l de Tris-HCl, pH ¼ 8,0; 1% de Tween-20; 1 mmol/l de EDTA; y el 0,04% proteinasa K). Después de una centrifugación a alta velocidad de cinco minutos, la muestra se calentó a 95°C durante 8 minutos para inactivar la proteinasa K. La PCR se realizó usando el kit de reactivos de GeneAmp Gold PCR (Applied Biosystems, Life Technologies, Carlsbad, CA, Estados Unidos). Los exones de cKIT se amplificaron en reacciones *singleplex*. La PCR anidada para los exones de cKIT (primera y segunda amplificaciones) se llevó a cabo en volúmenes de reacción de 20 µl, incluyendo 2 µl de la plantilla (*template*) de ADN. Los *primers* y condiciones para el exón 2 de NRAS, el exón 15 de BRAF y los exones 9, 11, 13 y 17 del cKIT fueron proporcionados por Roche Diagnostics y se enumeran a continuación:

| | |
|----------------------------------|---|
| NRAS exón 2 | Forward: 5'-CCCCTTACCCTCCACAC-3' Reverse: 50-AGGTTAATATCCGCAATGAC-3' 95°C 45 segundos, 55°C 45 segundos, 72°C 60 segundos; 40 ciclos de cloruro de magnesio; 1,5 mmol/l |
| BRAF exón 15 | Forward: 5'-TCATAATGCTTGTCTGATAGGA-3' Reverse: 5'-GGCCAAAATTAAATCAGTGGA-3' 94°C 30 segundos, 57°C 60 segundos, 72°C 60 segundos; 40 ciclos; cloruro de magnesio 1,5 mmol/l |
| KIT exones 9, 11, 13 y 17 | Exón 11 Forward: 5'-TGTTCTCTCTCCAGAGTGTCTAA-3' Reverse: 5'-AAACAAGGAAGCCACTGGA-3' Exón 13 Forward: 5'-CATCAGTTTGCCAGTTGTGC-3' Reverse: 5'-AGCAAGAGAGAACAACAGTCTGG-3' Exón 17 Forward: 5'-TCATCAAGGCGTACTTTTG-3' Reverse: 5'-TCGAAAGTTGAAACTAAAATCC-3' Exón 9 Forward: 5'-CATTTCAGCAACAGCAGCAT-3' Reverse: 5'-CAAGGAAGCAGGACACCAAT-3' |

Los productos de PCR fueron purificados usando el kit QIAquick PCR Purification (Qiagen Inc., Valencia, CA, EE. UU.) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La secuenciación de los productos de la PCR en ambas direcciones se realizó utilizando un Prism 3100 Genetic Analyzer ADN ABI (Applied Biosystems, Life Technologies, Carlsbad, CA, EE. UU.), empleando el Big Dye v.3.1 *dye terminator chemistry*. Los resultados del cromatograma se interpretaron de forma independiente por dos investigadores (JKR y AFC) y todas las mutaciones se identificaron en ambas cadenas. Los resultados para el BRAF fueron confirmados usando el Cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test (Roche Molecular Systems Inc., Branchburg, New Jersey, EE. UU.).

Estadística

Los resultados se obtuvieron y describieron por medio de la determinación de frecuencias absolutas, relativas, medidas de tendencia central y de dispersión. El cruce de variables se efectuó con tablas de contingencia sometidas a pruebas de dependencia y asociación usando el estadístico Chi cuadrado (X²) o el test exacto de Fisher cuando fue necesario. Para todos los casos, el nivel de significancia fue p < 0,05. Las estimaciones de supervivencia se hicieron utilizando el modelo no paramétrico del límite del producto (método de Kaplan-Meier), y sus funciones se compararon mediante la prueba Log-rank. Con el fin de valorar los factores que influyeron sobre la mortalidad, se llevó a cabo un análisis multivariado empleando el modelo de riesgo proporcional (Cox).

Resultados

La edad de los pacientes estuvo entre 22 y 84 años (media 53,8, DE ±14,5), de los cuales, 47 (58%) fueron mujeres y 34 (42%) hombres. La representación tumoral dentro del tejido embebido en parafina fue buena (> 50%) en el 80,3% de los casos, moderada (30-50%) en el 7,4% y mínima o escasa (< 30%) en el 9,8%. En cuanto al origen del melanoma, el 39,5% presentó tumores originados en piel crónicamente expuesta a la luz solar, el 19,8% no fueron tipificables, el 19,8% fueron neoplasias lentiginosas acrales, el 7,4% primarios de mucosas y el 1,2% melanomas uveales. Referente al estado tumoral, el 2,5% tuvo un estado II; el 23,4%, estado III; y el 46,9%, estado IV (en el 27,2 no fue posible obtener esta información). En 59 casos, se evaluó

la presencia de ulceración, que se documentó en el 22% (n = 13). En 47 y 41 pacientes, se recolectaron los datos sobre el Breslow y el Clark, respectivamente; el 98% (n = 46) tuvo un Breslow mayor que 2,1 mm y el 58% (n = 24) un nivel de Clark superior a 2 (tabla 1). La figura 1 incluye las variantes histológicas más representativas del estudio.

Tabla 1. Clasificación de los melanomas según el Breslow y Clark

| Variable | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) |
|----------------|----------------|----------------|
| Breslow | | |
| 1-2 mm | 1 | 2,1 |
| 2,1-4 mm | 32 | 68,1 |
| > 4 mm | 14 | 29,8 |
| No hay dato | 34 | 100,0 |
| Clark* | | |
| Nivel II | 4 | 9,8 |
| Nivel III | 13 | 31,7 |
| Nivel IV | 18 | 43,9 |
| Nivel V | 6 | 14,6 |
| No hay dato | 40 | 100,0 |

* **Nivel II:** Invasión de la dermis papilar que no alcanza la interfase papilorrreticular de la dermis. **Nivel III:** Invasión que ocupa la dermis papilar y limita con la dermis reticular pero no la penetra. **Nivel IV:** Invasión de la dermis reticular pero no del tejido celular subcutáneo. **Nivel V:** Invasión a través de la dermis reticular al tejido celular subcutáneo.

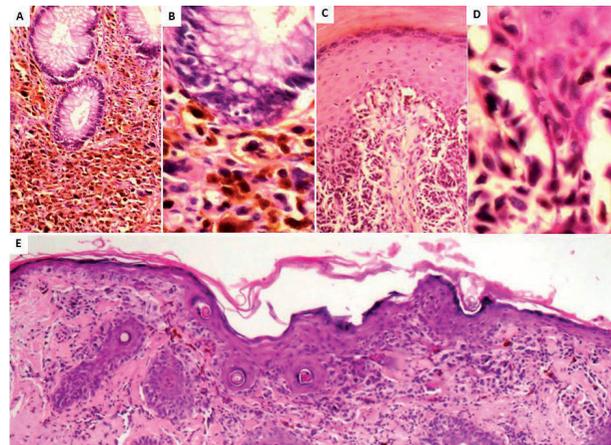


Figura 1. A y B. Melanoma primario de mucosas (colon) hematoxilina y eosina 100x y 400x; C y D. Melanoma lentiginoso acral (miembro inferior) hematoxilina y eosina 100x y 400x. E. Lentigo maligno hematoxilina y eosina 40x.

Se encontraron mutaciones en el oncogén BRAF en el 24,7% (n = 20), en todos los casos, correspondiendo con la alteración V600E. El índice de mutaciones en el NRAS fue del 6,1% (4 en el exón 1 y 1 en el exón 2) y el porcentaje de alteraciones en el KIT fue del 4,9% (una en el 9 –N463S– y 3 en el exón 11 –L576P–) (figura 2). Al seleccionar únicamente los melanomas acrales, la proporción de mutaciones en el KIT fue del 33%.

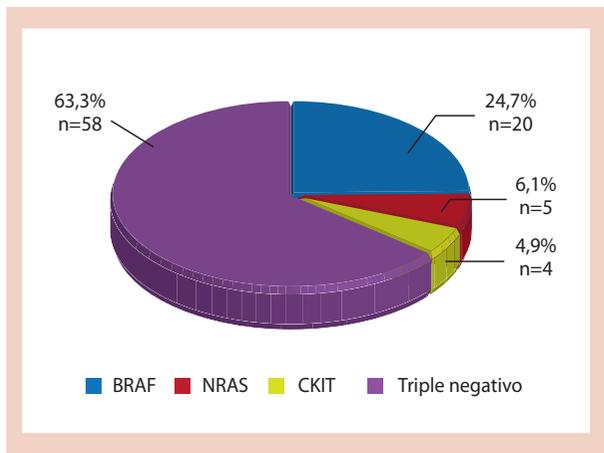


Figura 2. Distribución de las mutaciones en pacientes con melanoma tipificados en Colombia.

La asociación entre las diferentes mutaciones y cada una de las características clínicas dominantes está resumida en la tabla 2. La posibilidad de documentar mutaciones en el BRAF fue mayor en los tumores primarios en comparación con el tejido obtenido de metástasis ($p = 0,034$). También, se encontró asociación entre la localización del tumor y las mutaciones en el KIT, siendo estas más frecuentes en los melanomas de tipo lentiginoso acral ($p = 0,044$). No se halló relación entre las mutaciones del NRAS y otras variables. El 69,4% tuvo un Ki67 mayor al 20%, hallazgo predominante entre los pacientes con lesiones originadas en la piel crónicamente expuesta ($p = 0,052$) y entre los mutados del BRAF ($p = 0,048$).

Se obtuvieron datos de la supervivencia global (SG) en 33 pacientes, para los que la mediana fue 18 meses (IC 95% 14,4-21,5) (figura 3). Al valorar la mediana para la SG dependiente del sexo, se encontró una tendencia positiva a favor de la población masculina (29 meses [IC 95% 19,8-38,1] vs. 16 meses [IC 95% 11,5-20,4];

Tabla 2. Asociación del genotipo con algunas características demográficas e histopatológicas

| Variable | BRAF | c-KIT | NRAS |
|-------------------|-------------------|------------------|------------------|
| Edad | No $p = 0,19$ | No $p = 0,52$ | No $p = 0,38$ |
| Sexo | No $p = 0,16$ | No $p = 0,60$ | No $p = 0,60$ |
| Tipo de melanoma | No $p = 0,10$ | Sí $p = 0,04$ | Sí $p = 0,65$ |
| Origen del tejido | Sí $p = 0,034$ | No $p = 0,27$ | No $p = 0,46$ |
| Estado tumoral | No $p = 0,27$ | No $p = 0,27$ | No $p = 0,80$ |
| Ki67 | Sí $p = 0,04$ | No $p = 0,58$ | No $p = 1,19$ |

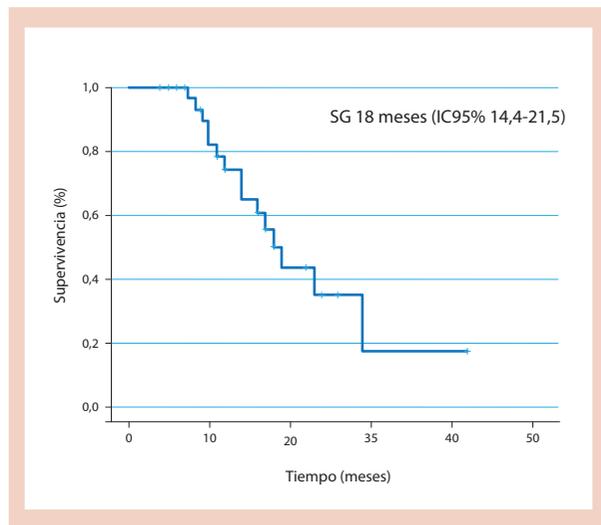


Figura 3. Supervivencia global.

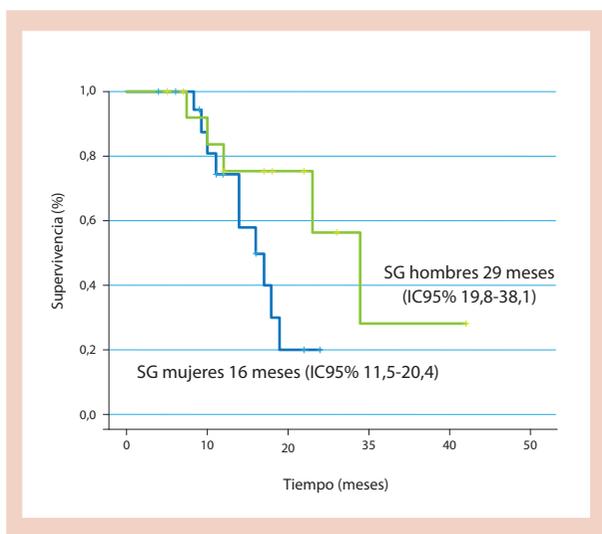


Figura 4. Supervivencia global según el sexo.

$p = 0,087$) (figura 4). La SG no se correlacionó con la edad ($p = 0,89$) ni con el tipo de melanoma ($p = 0,56$) (figura 5). La mediana para la SG fue de 17 meses (IC 95% 7,3-26,6) en el grupo de sujetos con lesiones originadas en la piel crónicamente expuesta, 23 meses (IC 95% 9,6-36,3) para los que tuvieron lesiones de piel sin especificar, 15,8 meses para los lentigos acrales (IC 95% 12,1-19,5) y 28 meses para los melanomas originados en las mucosas (IC 95% 8,5-47,4). Se demostró una asociación positiva entre el estado de la enfermedad y la SG ($p = 0,03$), siendo inferior para los pacientes con metástasis (figura 6). No se halló relación alguna entre la SG y el genotipo basal (BRAF $p = 0,79$, c-KIT $p = 0,23$, NRAS $p = 0,49$), el Ki67 ($p = 0,42$), la presencia de ulceración ($p = 0,37$), el Breslow ($p = 0,35$) y el Clark ($p = 0,76$).

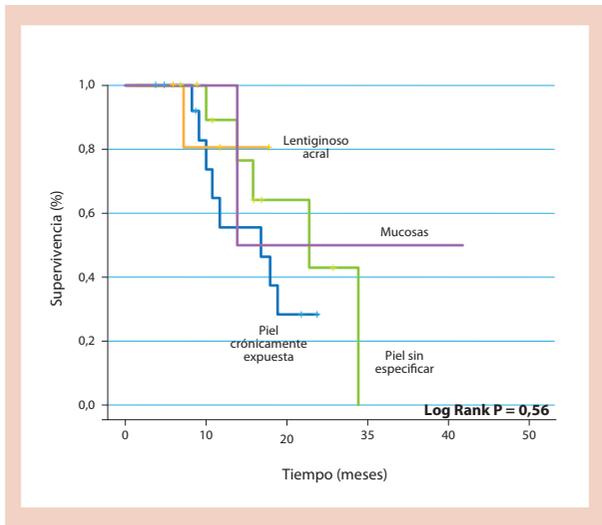


Figura 5. Supervivencia global según el tipo de melanoma.

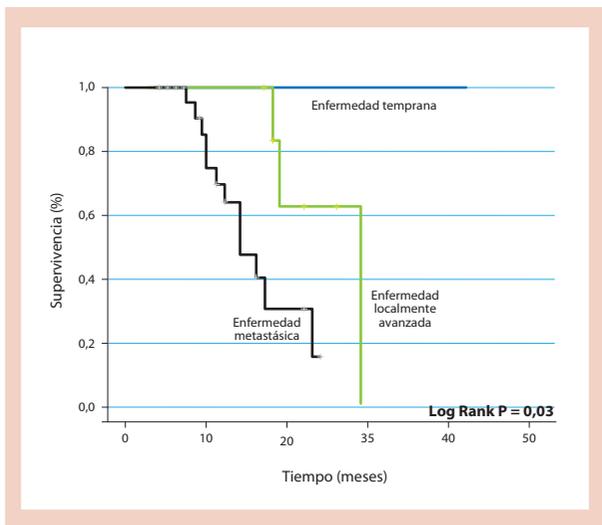


Figura 6. Supervivencia global según estado de la enfermedad.

Al realizar el análisis multivariado, utilizando el modelo de Cox, se encontró que el estado tumoral fue la única variable que modificó el curso de la supervivencia ($p = 0,03$; IC 95% 1,17-23). Al cruzar el Ki67 (variable recodificada en $< 20\%$ y $> 20\%$) versus el estado tumoral agrupado, se documentó una tendencia hacia la mayor proliferación celular entre los tumores metastásicos ($p = 0,068$).

Discusión

El presente estudio es el primer esfuerzo para genotipificar el melanoma en Colombia; también constituye una evaluación ampliada del genoma de esta enfermedad en América Latina, incluyendo la evaluación de alteraciones en BRAF, KIT y NRAS.

La tasa de mutaciones en el BRAF encontrada en la serie de pacientes de Colombia (24,7%) fue notablemente inferior a la reportada en la población caucásica (alrededor del 66%) y en los pocos estudios realizados en otras regiones de América Latina; un estudio efectuado en Brasil que incluyó 96 pacientes reportó un 39% y otro ejecutado en Uruguay (27 pacientes) informó un 78%³¹⁻³³; por otra parte, nuestros datos fueron similares a los hallados en diversas poblaciones asiáticas (Japón, 101 pacientes, 26,7%; China, 432 pacientes, 25,5%)²⁸⁻³⁰. Dicha frecuencia fue mayor al seleccionar únicamente las lesiones originadas en la piel (32,7%). Aunque en múltiples ocasiones se ha descrito una fuerte asociación entre la presencia de la mutación en BRAF y el origen del tumor en sitios de la piel expuestos de forma intermitente al sol¹⁴, no hemos observado asociación entre el estado del oncogén y la localización del tumor primario en esta serie. A pesar de que varios estudios soportan esta hipótesis, otros han descrito que las mutaciones de BRAF están distribuidas uniformemente entre los diferentes histotipos³⁵.

Una investigación llevada a cabo por Mar y colaboradores reportó una tasa media de mutaciones en el melanoma de 21 por Mb en las lesiones generadas en la piel con daño solar severo, versus 3,8 por Mb en piel no expuesta ($p = 0,001$)⁵². Sin embargo, la presencia de mutaciones en el BRAF en otras neoplasias no explicadas por la radiación ultravioleta (cáncer colorrectal y tiroideo) descartan las conjeturas de una asociación germinal entre la radiación y el desarrollo de la mutación.

Recientemente, Karam y colaboradores analizaron 225 especímenes, encontrando un aumento en la incidencia de mutaciones en BRAF en el grupo de menor edad, a la vez que descartaron la dependencia entre la magnitud de la radiación UV recibida y la tasa de alteraciones genómicas en diferentes puntos de las vías de señalización dependientes de MAPK. Estos hallazgos permitieron concluir que la adquisición de la mutación de BRAF es dependiente de la duración de la exposición más que de la magnitud de la irradiación recibida⁹. Nuestro estudio no evidenció una asociación positiva entre la mutación del BRAF y la edad, aunque la literatura parece consistente en reportar una mayor incidencia en los menores de 50 años³⁶.

La totalidad de las alteraciones en BRAF encontradas en nuestra cohorte correspondieron con la modificación V600E, a pesar de realizar una doble evaluación usando

secuenciación Sanger y RT-PCR (PCR en tiempo real) por Cobas. Llama la atención la ausencia de modificaciones en V600K y V600M, hallazgos que explican el 3% de las lesiones⁹. La literatura reporta una mayor proporción de variantes distintas a la V600E en pacientes de mayor edad, donde la transversión V600K es la forma dominante. Esta alteración también se ha asociado con una mayor exposición a la luz solar en el sitio de origen del primario en comparación con lo observado en melanomas portadores de la mutación V600E. Así mismo, el genotipo V600K disminuye la supervivencia libre de progresión tras la exposición al vemurafenib; no obstante, este resultado podría ser atribuible a un sesgo de selección debido a que los pacientes con esta mutación suelen ser de mayor edad. Pese a estas diferencias en el comportamiento biológico de la enfermedad, los inhibidores del BRAF son efectivos en las mutaciones V600E y V600K³⁹, de ahí la relevancia de identificar las alteraciones de menor frecuencia. La falla para detectar la mutación V600K podría ocasionar que un 20% de los pacientes con dominancia del BRAF (equivale hasta un 10 al 15% del total de pacientes con melanoma metastásico, proporción que podría ser más representativa en la población de sujetos de mayor edad) no tengan acceso a terapias específicas⁴⁰.

En nuestro análisis, la presencia de mutaciones en BRAF fue mayor en las muestras derivadas del primario que en las lesiones metastásicas, hallazgo documentado previamente³⁷; estos datos reflejan la importancia de la mutación del BRAF dentro de la tumorigénesis del melanoma y su posible participación en la expansión clonal durante la progresión³⁷. Sin embargo, la información sobre el impacto de esta mutación en el pronóstico de la enfermedad no es conclusiva. Las mutaciones en BRAF se han asociado con un peor pronóstico, incluyendo una mayor tasa de ulceración, compromiso ganglionar, migración visceral y reducción de la SG^{38,41}. En contraposición, Saroufim y colaboradores encontraron en 545 pacientes que el estado alterado del BRAF se asoció con una menor agresividad biológica¹⁰.

La frecuencia de mutaciones en el NRAS (6,1%) fue menor en comparación con lo reportado previamente en la literatura (alrededor del 18%)⁴², aunque la totalidad de las evaluaciones anteriores se hizo en caucásicos, sin que hubiere ningún reporte en población latinoamericana. La mayoría de las mutaciones se encontraron en el exón 1, y solo una en el 2, distribución similar a la

descrita anteriormente⁴¹. No se halló ninguna relación entre las mutaciones en el NRAS y el pronóstico. Un metaanálisis que integró estudios publicados entre 1989 y 2010 concluyó que estas mutaciones son más frecuentes en lesiones de patrón nodular, derivadas de la piel con daño solar crónico y localizadas en las extremidades⁴². Adicionalmente, dos series que incluyeron más de 200 pacientes determinaron que las alteraciones en el NRAS se asocian con un mayor Breslow, Clark e índice mitótico en comparación con los tumores silvestres para este gen o con mutaciones en BRAF⁴³; incluso, uno de estos estudios encontró que el NRAS se asoció con menor SLP y SG^{43,44}. Otra evaluación retrospectiva mostró que la presencia de mutaciones en el NRAS constituye un factor pronóstico negativo, reportando igualmente una menor SG en pacientes mutados en comparación con tumores BRAF y NRAS silvestres ($p = 0,05$, HR = 2,05)⁴¹. Este estudio también determinó que los pacientes con mutaciones en el NRAS o en BRAF presentan un mayor tropismo por el sistema nervioso central al momento del diagnóstico.

Un hallazgo interesante fue que la frecuencia de alteraciones en el KIT (el 4,6% en la población global y el 33% de los melanomas acrales) fue superior a la reportada previamente. En este caso, se observó una diferencia estadísticamente significativa entre la presencia de alguna mutación en el KIT y la localización original del tumor ($p = 0,044$), siendo más frecuente en los tumores de tipo lentiginoso acral. Las mutaciones se encontraron ubicadas en algunos de los exones reportados previamente (9 y 11), sin observar alteraciones en los otros exones (13, 17, 18)⁴⁷. Los reportes acerca de la influencia de los cambios en KIT sobre la supervivencia son contradictorios. Kong y colaboradores describieron una disminución en la SG⁴⁵, mientras que un estudio sueco no encontró la misma relación⁴⁶.

Se ha postulado que el pronóstico del melanoma puede ser dependiente de la edad, siendo peor en los ancianos donde hay alteraciones constitutivas en los mecanismos inmunológicos de control o por una biología más agresiva. Varios estudios han encontrado que los mayores de 60 años tienen tumores de mayor grosor, que se presentan en estados más avanzados, particularmente en la cabeza y el cuello, donde siguen un fenotipo nodular²⁸. La supervivencia suele ser mejor en las mujeres debido a un diagnóstico más temprano, por la presencia de tumores más delgados que se

manifiestan generalmente en las extremidades. Un estudio de 10.538 pacientes llevado a cabo en Holanda encontró un riesgo incremental para la mortalidad entre los hombres de 2,7 veces, exceso que se mantuvo al realizar el ajuste de múltiples variables (edad, localización, Breslow, compromiso ganglionar, estado, entre otros) y que resultó comparable al de otros factores asociados al pronóstico (Breslow, ulceración, tipo histológico)⁴⁸. Josse y colaboradores revisaron los datos de 2.672 pacientes con melanomas tempranos encontrando una ventaja consistente e independiente de las mujeres en la SG (HR 9,7; IC95% 0,59-0,88), incluyendo el tiempo al desarrollo de metástasis ganglionares (HR 0,70; IC95% 9,51-0,96) y distancia (HR 0,69; IC95% 0,59-0,81)⁵⁴. Aún no se conoce la fisiopatología de este fenómeno; por ahora, se han descartado factores hormonales, puesto que no hay diferencias entre las mujeres embarazadas y no gestantes, ni entre aquellas pre o posmenopáusicas. No obstante, en nuestro estudio, encontramos una tendencia opuesta, dado el mejor pronóstico en la población masculina, con una supervivencia global que fue casi el doble que la de las mujeres (29 meses vs. 16 meses), aunque no se realizó una corrección de este resultado por otras variables que podrían crear confusión, al igual que por el limitado tamaño muestral. No se encontró asociación entre la edad y la supervivencia global.

Dada la mutua exclusividad de las tres mutaciones dominantes, la literatura soporta su evaluación secuencial. Por la mayor frecuencia de mutaciones en KIT en los melanomas acrales y originados en mucosas, este gen podría ser evaluado en paralelo con las otras dos mutaciones. Por el momento, no se recomienda evaluar mutaciones del BRAF, NRAS o del KIT en melanomas uveales, donde las alteraciones dominantes están en GNA11 (55%) y en GNAQ (25%)⁴⁶. En el 95% de los casos evaluados para BRAF y NRAS, el perfil mutacional se mantiene entre el primario y las metástasis⁴⁷, mientras la exposición a los inhibidores selectivos genera modificaciones secundarias por selección clonal; en el caso de los pacientes mutados de BRAF, las variaciones dominantes se dan en MEK1, CRAF, y NRAS¹⁶.

Con el advenimiento de nuevas tecnologías, se han desarrollado varias plataformas de secuenciación masiva paralela - MPS (*next generation sequencing o massive parallel sequencing*) que permiten titular millones de

fragmentos de ADN para detectar las posibles variaciones genómicas bajo una perspectiva costo-efectiva; sin embargo, la validación de sus resultados requiere un amplio conocimiento en bioinformática y largos períodos de estandarización. De igual forma, recrean errores en la evaluación masiva de muestras de melanoma que oscilan alrededor del 6 al 10%, en especial por la limitación para la detección de variantes de un único nucleótido (SNV), eventos detectables con los métodos convencionales⁴⁸.

En conclusión, el perfil mutacional de los pacientes colombianos con melanoma parece opuesto al descrito previamente en la literatura; nuestros hallazgos son concordantes con una mayor prevalencia de lesiones originadas en mucosas y del tipo lentiginoso acral. Las variaciones en la epidemiología molecular del melanoma son imputables a las 100 mutaciones por Mb y por la heterogeneidad tumoral⁴⁹. La mayor tasa de mutaciones se ha encontrado en melanomas originados en sitios con gran exposición a la luz solar, siendo cinco veces superior en número que en los tumores de piel sin elastosis solar⁵⁰. Adicionalmente, se ha reportado una mayor tasa de mutaciones en tumores BRAF/NRAS silvestres que tienen una mayor complejidad genómica (gran número de transiciones C > T) por radiación UV^{52,53}.

Referencias

1. Smith AP, Hoek K, Becker D. Whole-genome expression profiling of the melanoma progression pathway reveals marked molecular differences between nevi/melanoma in situ and advanced-stage melanomas. *Cancer Biol Ther.* 2005;4(9):1018-29.
2. Algazi AP, Soon CW, Daud AI. Treatment of cutaneous melanoma: current approaches and future prospects. *Cancer Manag and Res.* 2010;2:197-211.
3. Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, Chapman PB, Roman RA, Teitcher J, et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA.* 2011;305(22):2327-34.
4. Chraybi M, Alsamad IA, Copie-Bergman C, Baia M, André J, Dumaz N, et al. Oncogene abnormalities in a series of primary melanomas of the sinonasal tract: NRAS mutations and cyclin D1 amplification are more frequent than KIT or BRAF mutations. *Hum Pathol.* 2013;44(9):1902-11.
5. Grossmann AH, Grossmann KF, Wallander ML. Molecular testing in malignant melanoma. *Diagn Cytopathol.* 2012;40(6):503-10.
6. Kluger HM, Dudek AZ, McCann C, Ritacco J, Southard N, Jilaveanu LB, et al. A phase 2 trial of dasatinib in advanced melanoma. *Cancer.* 2011;117(10):2202-8.
7. Puzanov I, Flaherty KT. Targeted molecular therapy in melanoma. *Semin Cutan Med Surg.* 2010;29(3):196-201.
8. Bradish JR, Montironi R, Lopez-Beltran A, Post KM, MacLennan GT, Cheng L. Towards personalized therapy for patients with

- malignant melanoma: molecular insights into the biology of BRAF mutations. *Future Oncol.* 2013;9(2):245-53.
9. Karram S, Novy M, Saroufim M, Loya A, Taraif S, Houreih MA, et al. Predictors of BRAF mutation in melanocytic nevi: analysis across regions with different UV radiation exposure. *Am J Dermatopathol.* 2013;35(4):412-8.
 10. Saroufim M, Habib R, Karram S, Youssef Massad C, Taraif S, Loya A, et al. BRAF Analysis on a Spectrum of Melanocytic Neoplasms: An Epidemiological Study Across Differing UV Regions. *Am J Dermatopathol.* 2013:1-6.
 11. Poynter JN, Elder JT, Fullen DR, Nair RP, Soengas MS, Johnson TM, et al. BRAF and NRAS mutations in melanoma and melanocytic nevi. *Melanoma Res.* 2006;16(4):267-73.
 12. Lang J, MacKie RM. Prevalence of exon 15 BRAF mutations in primary melanoma of the superficial spreading, nodular, acral, and lentigo maligna subtypes. *J Invest Dermatol.* 2005;125(3):575-9.
 13. Swick JM, Maize JC Sr. Molecular biology of melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(5):1049-54.
 14. Martí RM, Sorolla A, Yeremian A. New therapeutic targets in melanoma. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103(7):579-90.
 15. Solus JF, Kraft S. Ras, Raf, and MAP kinase in melanoma. *Adv Anat Pathol.* 2013;20(4):217-26.
 16. Mehnert JM, Kluger HM. Driver mutations in melanoma: lessons learned from bench-to-bedside studies. *Curr Oncol Rep.* 2012;14(5):449-57.
 17. Wallander ML, Layfield LJ, Emerson LL, Mamalis N, Davis D, Tripp SR, et al. KIT mutations in ocular melanoma: frequency and anatomic distribution. *Mod Pathol.* 2011;24(8):1031-5.
 18. Postow MA, Hamid O, Carvajal RD. Mucosal melanoma: pathogenesis, clinical behavior, and management. *Curr Oncol Rep.* 2012;14(5):441-8.
 19. Dai B, Cai X, Kong YY, Yang F, Shen XX, Wang LW, et al. Analysis of KIT expression and gene mutation in human acral melanoma: with a comparison between primary tumors and corresponding metastases/recurrences. *Hum Pathol.* 2013;44(8):1472-8.
 20. Postow MA, Carvajal RD. Therapeutic implications of KIT in melanoma. *Cancer J.* 2012;18(2):137-41.
 21. Minor DR, Kashani-Sabet M, Garrido M, O'Day SJ, Hamid O, Bastian BC. Sunitinib therapy for melanoma patients with KIT mutations. *Clin Cancer Res.* 2012;18(5):1457-63.
 22. Tran A, Tawbi HA. Drug evaluation a potential role for nilotinib in KIT-mutated melanoma. *Expert Opin Investig Drugs.* 2012;4(March 2011):861-9.
 23. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011;364(26):2507-16.
 24. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Larkin J, Haanen J, Ribas A, et al. Updated overall survival (OS) results for BRIM-3, a phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib (vem) with dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with BRAFV600E-mutated melanoma. *J Clin Oncol.* 2012;30 (suppl); abstr 8502.
 25. Smalley KS, McArthur GA. The current state of targeted therapy in melanoma: this time it's personal. *Semin Oncol.* 2012;39(2):204-14.
 26. Dean E, Lorigan P. Advances in the management of melanoma: targeted therapy, immunotherapy and future directions. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2012;12(11):1437-48.
 27. Schlaak M, Bajah A, Podewski T, Kreuzberg N, Von Bartenwerffer W, Wardelmann E, et al. Assessment of clinical parameters associated with mutational status in metastatic malignant melanoma: a single-centre investigation of 141 patients. *Br J Dermatol.* 2013;168(4):708-16.
 28. Si L, Guo J. C-kit-mutated melanomas: the Chinese experience. *Curr Opin Oncol.* 2013;25(2):160-5.
 29. Ashida A, Uhara H, Kuniwa Y, Oguchi M, Murata H, Goto Y, et al. Assessment of BRAF and KIT mutations in Japanese melanoma patients. *J Dermatol Sci.* 2012;66(3):240-2.
 30. Jin SA, Chun SM, Choi YD, Kweon SS, Jung ST, Shim HJ, et al. BRAF mutations and KIT aberrations and their clinicopathological correlation in 202 Korean melanomas. *J Invest Dermatol.* 2013;133(2):579-82.
 31. Jung JE, Falk TM, Bresch M, Fouto JE, Almut M. BRAF mutations in cutaneous melanoma: no correlation with histological prognostic factors or overall survival. *J Bras Patol Med Lab* 2010;46(6):487-493.
 32. Mazzei ME, Hochmann J, Manrique G, Mariño AL, Delgado L, Martínez-Asuaga M. Determinación de la mutación BRAF V600E en melanomas de pacientes uruguayos. *Rev Méd Urug* 2013;29(2):1-6.
 33. Delgadillo DA. Identificación del oncogén BRAF en pacientes mexicanos con melanoma lentiginoso acral [tesis de grado]. Instituto Politécnico Nacional.
 34. <<http://www.cancerstaging.org/staging/posters/melanoma8.5x11.pdf>>.
 35. Bauer J, Büttner P, Murali R, Okamoto I, Kolaitis NA, Landi MT, et al. BRAF mutations in cutaneous melanoma are independently associated with age, anatomic site of the primary tumor, and the degree of solar elastosis at the primary tumor site. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2011;24(2):345-51.
 36. Liu W, Kelly JW, Trivett M, Murray WK, Dowling JP, Wolfe R, et al. Distinct clinical and pathological features are associated with the BRAF(T1799A(V600E)) mutation in primary melanoma. *J Invest Dermatol.* 2007;127(4):900-5.
 37. Omholt K, Platz A, Kanter L, Ringborg U, Hansson J. NRAS and BRAF mutations arise early during melanoma pathogenesis and are preserved throughout tumor progression. *Clin Cancer Res.* 2003;9(17):6483-8.
 38. Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, Haydu LE, Hamilton AL, Mann GJ, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2011;29(10):1239-46.
 39. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011;364(26):2507-16.
 40. Menzies AM, Haydu LE, Visintin L, Carlino MS, Howle JR, Thompson JF, et al. Distinguishing clinicopathologic features of patients with V600E and V600K BRAF-mutant metastatic melanoma. *Clin Cancer Res.* 2012;18(12):3242-9.
 41. Jakob JA, Bassett RL, Ng CS, Curry JL, Joseph RW, Alvarado GC, et al. NRAS mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma. *Cancer.* 2012;118(16):4014-23.
 42. Lee JH, Choi JW, Kim YS. Frequencies of BRAF and NRAS mutations are different in histological types and sites of origin of cutaneous melanoma: a meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2011;164(4):776-84.

43. Ellerhorst JA, Greene VR, Ekmekcioglu S, Warneke CL, Johnson MM, Cooke CP, et al. Clinical correlates of NRAS and BRAF mutations in primary human melanoma. *Clin Cancer Res.* 2011;17(2):229-35.
44. Devitt B, Liu W, Salemi R, Wolfe R, Kelly J, Tzen CY, et al. Clinical outcome and pathological features associated with NRAS mutation in cutaneous melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2011;24(4):666-72.
45. Kong Y, Si L, Zhu Y, Xu X, Corless CL, Flaherty KT, et al. Large-scale analysis of KIT aberrations in Chinese patients with melanoma. *Clin Cancer Res.* 2011;17(7):1684-91.
46. Omholt K, Grafström E, Kanter-Lewensohn L, Hansson J, Ragnarsson-Olding BK. KIT pathway alterations in mucosal melanomas of the vulva and other sites. *Clin Cancer Res.* 2011;17(12):3933-42.
47. Woodman SE, Lazar AJ, Aldape KD, Davies MA. New strategies in melanoma: molecular testing in advanced disease. *Clin Cancer Res.* 2012;18(5):1195-200.
48. Hill VK, Gartner JJ, Samuels Y, Goldstein AM. The genetics of melanoma: recent advances. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2013;14:257-79.
49. De Vries E, Nijsten TEC, Visser O, Bastiaannet E, van Hattem S, Janssen Heijnen ML, et al. Superior survival of females among 10,538 Dutch melanoma patients is independent of Breslow thickness, histologic type and tumor site. *Ann Oncol.* 2008;19(3):583-9.
50. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, Kryukov GV, Cibulskis K, Sivachenko A, et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature.* 2013;499(7457):214-8.
51. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, Bastian BC. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(26):4340-6.
52. Hodis E, Watson IR, Kryukov GV, Arold ST, Imielinski M, Theurillat JP, et al. A landscape of driver mutations in melanoma. *Cell.* 2012;150(2):251-63.
53. Mar VJ, Wong SQ, Li J, Scolyer RA, McLean C, Papenfuss AT, et al. BRAF/NRAS wild-type melanomas have a high mutation load correlating with histological and molecular signatures of UV damage. *Clin Cancer Res.* 2013;19(17):4589-98.
54. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA Jr, Kinzler KW. Cancer genome landscapes. *Science.* 2013;339(6127):1546-58.
55. Joosse A, Collette S, Suci S, Nijsten T, Lejeune F, Kleeberg UR, et al. Superior outcome of women with stage III cutaneous melanoma: pooled analysis of four European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trials. *J Clin Oncol.* 2012;30(18):2240-7.

Compromiso de médula ósea en pacientes con linfoma B difuso de célula grande

Bone marrow involvement in patients with diffuse large B-cell lymphoma

► Milton Alberto Lombana¹⁻³, Juan Felipe Combariza⁴, Ana Milena Torres³, Javier Segovia², Andrés Acevedo⁵, Luis Eduardo Pino²

¹ Oncólogos Asociados de Imbanaco (Cali, Colombia).

² Servicio de Hematología y Oncología, Hospital Militar Central, Universidad Militar Nueva Granada (Bogotá, Colombia).

³ Facultad de Medicina, Departamento de Epidemiología, Universidad El Bosque (Bogotá, Colombia).

⁴ Servicio de Hematología y Trasplante de Médula Ósea, Hospital Pablo Tobón Uribe (Medellín, Colombia).

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

Resumen

Introducción: El compromiso de médula ósea concordante en pacientes con linfoma B difuso de célula grande se asocia a un peor pronóstico, sin embargo, el uso de rituximab parece disminuir este riesgo. Se desconoce si el compromiso de médula ósea es un factor predictor de respuesta o un factor pronóstico directo para supervivencia en población latinoamericana en la era del rituximab.

Diseño y métodos: Estudio multicéntrico de cohorte dinámica pronóstica de pacientes colombianos con diagnóstico de linfoma B difuso de célula grande. El objetivo principal fue determinar el papel del compromiso tumoral de médula ósea como factor predictivo en términos de respuesta al tratamiento y como factor pronóstico independiente para supervivencia libre de eventos y supervivencia global a dos años. El análisis de supervivencia se realizó por el método no paramétrico de Kaplan-Meier. La comparación de probabilidad de supervivencia entre los grupos se hizo con el test Long-Rank.

Resultados: Se incluyeron 163 pacientes con linfoma B difuso de célula grande. La prevalencia del compromiso de médula ósea fue del 11%. La respuesta completa fue del 77% versus el 38% en pacientes sin y con compromiso de médula ósea respectivamente ($p < 0,0001$ Fisher). El análisis multivariado demostró que el compromiso de médula ósea se asoció significativamente con menor probabilidad de obtener respuesta al tratamiento. La respuesta al tratamiento y el puntaje IPI bajo disminuyeron el riesgo de recaída. El análisis multivariado por regresión de Cox mostró que solo la respuesta al tratamiento y el IPI alto afectaron de manera significativa la supervivencia general. En pacientes con IPI de riesgo bajo y respuesta objetiva, la supervivencia a dos años fue del 99% y del 17% en pacientes con IPI alto y sin respuesta. El análisis por Kaplan-Meier evidenció que no fue el compromiso por médula ósea sino la respuesta al tratamiento lo que influyó la supervivencia.

Conclusiones: Nuestro estudio confirma el valor predictivo significativo del compromiso de médula ósea para la pobre respuesta al tratamiento. La supervivencia global solo fue impactada por el puntaje IPI y la respuesta al tratamiento, evidenciando que el compromiso de médula ósea parece ser un factor predictivo de respuesta y no pronóstico independiente para supervivencia global.

Palabras clave: linfoma, médula ósea, mieloptisis, pronóstico.

Abstract

Introduction: bone marrow involvement in patients with diffuse large B-cell lymphoma is associated with a worse prognosis; however, the use of rituximab appears to improve it. It is unknown whether myelophthisis is a predictor of response or a prognostic factor for survival in Latin America during the rituximab era.

Design and Methods: The aim of this multicenter dynamic prognostic cohort study was to determine the role of lymphoma bone marrow involvement to predict response to treatment and its usefulness as an independent prognostic factor for event free survival and overall survival. The survival analysis was performed by the nonparametric Kaplan-Meier method. Comparison of probability of survival between groups was made using the log-rank test.

Results: 163 patients with diffuse large cell B lymphoma were included. The prevalence of myelophthisis was 11%. Complete response was 77% versus 38% in patients with and without bone marrow involvement respectively ($P < 0.0001$ Fisher). Multivariate analysis showed that bone marrow involvement was significantly associated with less likelihood of treatment response. Treatment response and low IPI score reduced the risk of relapse. Multivariate analysis by Cox regression showed that only treatment response and high IPI significantly affect overall survival. In patients with low-risk IPI and objective response and in those with high IPI and no response the two-year survival was 99% and 17% respectively. The Kaplan-Meier analysis showed that treatment response was the only variable that influenced survival.

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Milton Lombana, MD. Dirección: calle 15A N° 69-85 Torre 5 Apto. 303 Reservas de la Hacienda (Cali, Colombia).

Correo electrónico: miltonlombana@gmail.com

Fecha de recepción: 15 de febrero del 2013. Fecha de aprobación: 4 de mayo del 2013.

Conclusions: Our study confirms the significant predictive value of bone marrow involvement for poor response treatment. Overall survival was only modified by the IPI score and treatment response. Bone marrow involvement seems to be a predictor of response and not an independent prognostic factor for overall survival.

Keywords: lymphoma, bone marrow, myelophthisis, prognosis.

Introducción

En Colombia, los linfomas no Hodgkin constituyen la octava causa de incidencia por cáncer, con 2.309 casos nuevos (5,8 por cada 100.000 habitantes) y una mortalidad de 986 casos (2,5 por cada 100.000 habitantes) para el 2008¹. El pronóstico de SG y supervivencia libre de recaída dependen de diferentes factores, de los cuales el puntaje IPI es el más relevante, estimando una probabilidad de supervivencia a tres años del 91% si el puntaje es de riesgo bajo y de un 59% en pacientes con riesgo alto²⁻⁴. Dentro de otros factores, el compromiso de médula ósea parece ser deletéreo para la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de recaída, especialmente si la histología del compromiso es concordante^{5,6}. Sin embargo, esta asociación no es consistente en todas las poblaciones reportadas, principalmente cuando se usa rituximab⁶⁻¹¹.

Gaudio y colaboradores compararon un grupo de pacientes en Italia con linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) tratados con CHOP con y sin rituximab, y concluyeron que el uso de este disminuía el riesgo desfavorable del compromiso tumoral en médula ósea¹¹. Un hallazgo similar fue reportado por Sh y colaboradores en población china¹⁰. Contrario a estos reportes, un estudio cooperativo con población canadiense y de Nueva Zelanda demostró que, en pacientes cuyo tratamiento incluía rituximab, el compromiso de médula ósea afecta de manera significativa la supervivencia general y la supervivencia libre de progresión⁵. Según nuestro conocimiento, no existen estudios que evalúen el valor pronóstico del compromiso de médula ósea en pacientes con linfoma B difuso de célula grande en población colombiana ni latinoamericana tratados con y sin rituximab.

Diseño y métodos

Se realizó un estudio multicéntrico de cohorte dinámica pronóstica retrospectivo de pacientes colombianos con diagnóstico de linfoma B difuso de célula grande, manejados en el Hospital Militar Central de la ciudad de Bogotá, el Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín, la Fundación Santa Fe de Bogotá y el grupo de

Oncólogos Asociados de Imbanaco en Cali. El objetivo principal fue determinar el papel del compromiso tumoral concordante en médula ósea como factor predictivo en términos de respuesta al tratamiento y como factor pronóstico independiente para supervivencia libre de eventos y SG a dos años. En estas instituciones, a todos los pacientes con diagnóstico de linfoma B difuso de célula grande se les hace un estudio de médula ósea como protocolo institucional durante su estadificación inicial. Para propósitos de este análisis, solo se incluyeron pacientes con compromiso concordante de médula ósea, debido a que su implicación pronóstica comparada con el compromiso discordante ya está ampliamente confirmada.

La información se obtuvo de las historias clínicas de pacientes atendidos en el servicio de hematología y oncología de las cuatro instituciones. Los reportes de confirmación del compromiso de médula ósea concordante se obtuvieron de los reportes de patología registrados o consignados en las historias clínicas. La respuesta al tratamiento se definió de acuerdo con *the International Working Group response criteria for malignant lymphomas 2007*, según lo registrado en la historia clínica por el médico tratante, corroborado con los datos imaginológicos disponibles y evaluados por los investigadores de manera ciega a los desenlaces y las características de cada paciente, en caso de ser necesario. Se definió evento como recaída, progresión o muerte, calculándose el tiempo de supervivencia libre de evento desde el diagnóstico hasta la comprobación clínica, imaginológica o histológica de este. La fecha de supervivencia libre de recaída se calculó desde la fecha de la comprobación de la respuesta objetiva al tratamiento hasta la fecha de comprobación imaginológica y/o histológica de recaída del linfoma; y el tiempo de SG, desde el diagnóstico histopatológico hasta la fecha de comprobación de muerte registrada en la historia clínica o en el libro de defunciones del servicio. En caso de no presentar ningún evento, los datos fueron censurados al 23 de marzo del 2013.

Para propósitos del análisis multivariado por regresión logística y modelo de Cox, el puntaje IPI se

dicotomizó como riesgo alto (≥ 3) y bajo (0-2). El contraste de hipótesis y las pruebas de independencia se analizaron mediante chi cuadrado o prueba exacta de Fisher según se requiriese. La asociación entre respuesta al tratamiento y las variables analizadas se efectuó por riesgo relativo y *odds ratio* en el análisis multivariado. El análisis de supervivencia se efectuó por el método no paramétrico de Kaplan-Meier. La comparación de probabilidad de supervivencia entre los grupos se hizo con el test *Long-Rank* o Wilcoxon según se requiriese. La asociación entre las variables dependientes de tiempo y el modelo de análisis multivariado se llevó a cabo por medio de *hazard ratio* con el método de Cox. Se estableció un nivel de significancia del 5% con cálculo de intervalos de confianza del 95%. Se usó el programa Stata 11.2 para el análisis estadístico. El estudio fue aprobado por el comité de investigaciones de la Universidad Militar Nueva Granada.

Resultados

Se incluyeron 164 pacientes con linfoma B difuso de célula grande, diagnosticados entre enero del 2000 y diciembre del 2012. La prevalencia del compromiso de médula ósea fue del 11%. Esta prevalencia fue más alta, del 33%, en pacientes con infección por VIH ($p = 0,056$); sin embargo, el número de pacientes con VIH incluidos fue pequeño, solo 9. Del total, 126 (78%) utilizaron rituximab y 36 (22%) no lo recibieron debido a que fueron diagnosticados en fechas previas

a la aprobación de su uso en Colombia. Las características demográficas de la población se describen en la tabla 1.

Respuesta al tratamiento

En la población total, considerando el tratamiento de primera línea, la respuesta completa fue del 73%, respuesta parcial del 11% y no hubo respuesta en el 16% de los pacientes. La respuesta completa fue del 77% versus el 38% en pacientes sin y con compromiso de médula ósea, respectivamente. La no respuesta ocurrió en el 8% versus el 39% en pacientes sin y con médula comprometida, respectivamente ($p < 0,0001$ Fisher). En pacientes con médula ósea comprometida, el uso de rituximab mejoró la respuesta completa al 43% en aquellos con compromiso, comparado con un 25% en aquellos que no lo usaron ($p = 0,03$ Fisher). El análisis multivariado por regresión logística demostró que el compromiso de médula ósea incrementó de manera significativa e independiente el riesgo de no respuesta al tratamiento (tabla 2). El modelo multivariado tuvo un nivel de significancia con $p = 0,0015$ y la prueba de bondad de ajustes fue de 0,536.

Supervivencia libre de evento

La supervivencia libre de evento (SLE) a dos años fue del 76% (IC95% 68-83%) en la población total. El análisis univariado demostró que el compromiso de médula ósea, la enfermedad bultosa, los síntomas B, la infección por VIH, el IPI alto y la respuesta objetiva

Tabla 1. Características demográficas de la población en estudio

| Característica (n = 163) | Total | Sin compromiso de médula ósea (n = 97) | Con compromiso de médula ósea (n = 18) | P (Fisher) |
|-----------------------------------|--------------|--|--|------------|
| Grupo de edad | | | | |
| < 64 años | 113 (69,75%) | 105 (72,92%) | 8 (44,44%) | p = 0,022 |
| 64-79 años | 41 (25,31%) | 33 (22,92%) | 8 (44,44%) | |
| > 80 años | 8 (4,94%) | 6 (4,17%) | 2 (11,11%) | |
| Sexo | | | | |
| Femenino | 70 (43,21%) | 63 (43,75%) | 7 (38,89%) | p = 0,695 |
| Masculino | 92 (56,79%) | 81 (56,25%) | 11 (61,11%) | |
| Infección por VIH | | | | |
| No | 151 (94,38%) | 137 (95,80%) | 14 (82,35%) | p = 0,056 |
| Sí | 9 (5,63%) | 6 (4,20%) | 3 (17,65%) | |
| Síntomas B | | | | |
| No | 78 (48,15%) | 73 (50,69%) | 5 (27,78%) | p = 0,082 |
| Sí | 84 (51,85%) | 71 (49,31%) | 13 (72,22%) | |
| Enfermedad bultosa (Bulky) | | | | |
| No | 107 (66,05%) | 93 (64,58%) | 14 (77,78%) | p = 0,305 |
| Sí | 55 (33,95%) | 51 (35,42%) | 4 (22,22%) | |
| IPI alto | | | | |
| 0-2 | 98 (60,87%) | 94 (62,28%) | 4 (23,53%) | p = 0,001 |
| > 3 | 63 (39,13%) | 50 (34,72%) | 13 (76,47%) | |
| Uso de rituximab | | | | |
| No | 36 (22,22%) | 32 (22,22%) | 4 (22,22%) | p = 1,000 |
| Sí | 126 (77,78%) | 112 (77,78%) | 14 (77,78%) | |
| Uso de radioterapia | | | | |
| No | 115 (70,99%) | 101 (70,14%) | 14 (77,78%) | p = 0,592 |
| Sí | 47 (29,01%) | 43 (29,86%) | 4 (22,22%) | |

Tabla 2. Fallo (no respuesta) al tratamiento (análisis bivariado y multivariado)

| Variable | Análisis bivariado | | | Análisis multivariado (regresión logística) | | |
|---------------------------|--------------------|------------|----------------|---|------------|---------|
| | RR | IC95% | Valor p | OR | IC95% | Valor p |
| IPI alto | 2,09 | 0,93-4,68 | 0,0659 | 1,33 | 0,46-3,81 | 0,596 |
| Compromiso de médula ósea | 4,92 | 2,36-10,23 | < 0,00001 | 8,53 | 2,41-30,2 | 0,001 |
| Edad > 65 años | 0,74 | 0,29-1,92 | 0,5436 | -- | -- | -- |
| Sexo masculino | 0,68 | 0,30-1,52 | 0,3493 | 0,47 | 0,11-1,97 | 0,306 |
| Infección por VIH | 3,97 | 1,68-9,36 | 0,017 (Fisher) | 4,09 | 0,82-20,25 | 0,084 |
| Síntomas B | 1,00 | 0,45-2,24 | 0,9817 | -- | -- | -- |
| Estadio avanzado (III/IV) | 3,71 | 1,30-10,55 | 0,0054 | -- | -- | -- |
| Enfermedad bultosa | 1,78 | 0,80-3,94 | 0,1496 | 2,45 | 0,85-7,03 | 0,096 |
| Uso de rituximab | 0,70 | 0,29-1,69 | 0,4427 | -- | -- | -- |
| Uso de radioterapia | 0,58 | 0,12-1,33 | 0,1148 | -- | -- | -- |

Tabla 3. Supervivencia global (análisis bivariado y multivariado)

| Variable | Análisis bivariado por Kaplan-Meier | | | Análisis multivariado (regresión de Cox) | | |
|--|-------------------------------------|------------------|--------------------|--|------------------|--------------|
| | HR | IC95% | Valor p (Log-Rank) | HR | IC95% | Valor p |
| IPI alto | 3,08 | 1,57-6,02 | 0,0005 | 2,99 | 1,22-7,31 | 0,016 |
| Compromiso de médula ósea | 3,70 | 1,58-8,65 | 0,0011 | 0,88 | 0,30-2,57 | 0,819 |
| Edad > 65 años | 1,00 | 0,48-2,06 | 0,9986 | -- | -- | -- |
| Sexo masculino | 1,28 | 0,65-2,52 | 0,4654 | -- | -- | -- |
| Infección por VIH | 3,90 | 1,51-10,08 | 0,0024 | 3,61 | 1,24-10,50 | 0,018 |
| Síntomas B | 2,01 | 1,01-4,01 | 0,0415 | 1,11 | 0,45-2,69 | 0,815 |
| Enfermedad bultosa | 2,13 | 1,11-4,07 | 0,0186 | 0,98 | 0,38-2,53 | 0,970 |
| Uso de rituximab | 0,64 | 0,32-1,28 | 0,2083 | 0,95 | 0,44-2,04 | 0,909 |
| Uso de radioterapia | 1,26 | 0,64-2,48 | 0,4930 | -- | -- | -- |
| Respuesta objetiva al tratamiento | 11,15 | 5,41-22,99 | < 0,00001 | 12,14 | 5,09-28,95 | < 0,0001 |

p (modelo) < 0,00001 prueba de asunción de riesgos proporcionales Schoenfeld = 0,3976

al tratamiento se asociaron con mayor probabilidad de recaída, siendo solo los tres últimos estadísticamente significativos en el modelo multivariado por regresión de Cox (tabla 3). La probabilidad de SLE a dos años fue del 82% en pacientes con IPI bajo que obtuvieron respuesta, y solo del 13% en pacientes con IPI alto y sin respuesta (figuras 1 a 3).

Supervivencia global

La SG a dos años para toda la población fue del 82% (IC95% 74-87%). En el análisis univariado, el compromiso de médula ósea, la infección por VIH, el puntaje IPI alto, la no respuesta objetiva y la recaída/progresión se asociaron a mayor riesgo de muerte. El modelo multivariado de Cox demostró que solo la respuesta al tratamiento y el puntaje IPI afectaron de manera significativa la probabilidad de SG (tabla 4). En pacientes con IPI de riesgo bajo y respuesta objetiva, la supervivencia a dos años fue del 99% y solo del 17% en pacientes con IPI alto y sin respuesta (figura 4). Del mismo modo, el análisis

por Kaplan-Meier evidenció que no fue el compromiso por médula ósea sino la respuesta al tratamiento lo que influyó la probabilidad de SG.

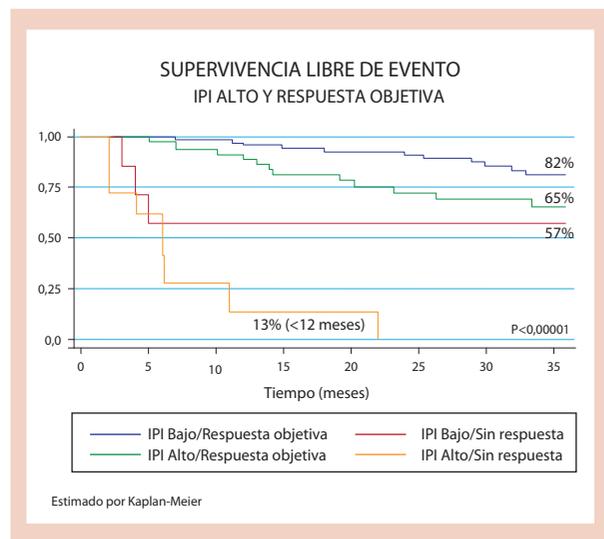


Figura 1. Supervivencia libre de evento a dos años por compromiso de médula ósea y respuesta al tratamiento.

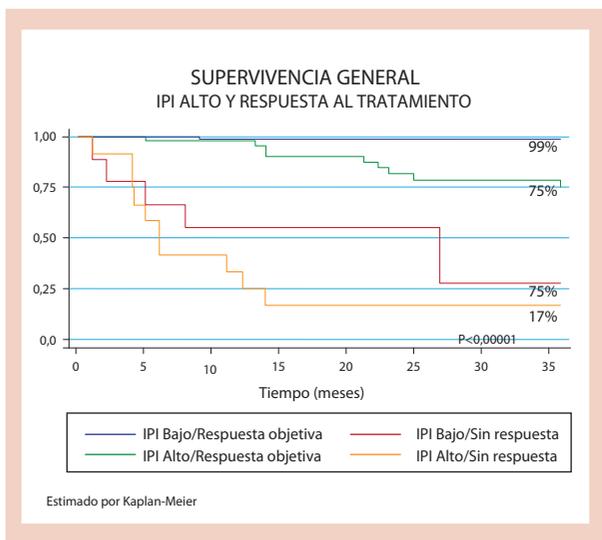


Figura 2. Supervivencia global a dos años por IPI y respuesta al tratamiento.

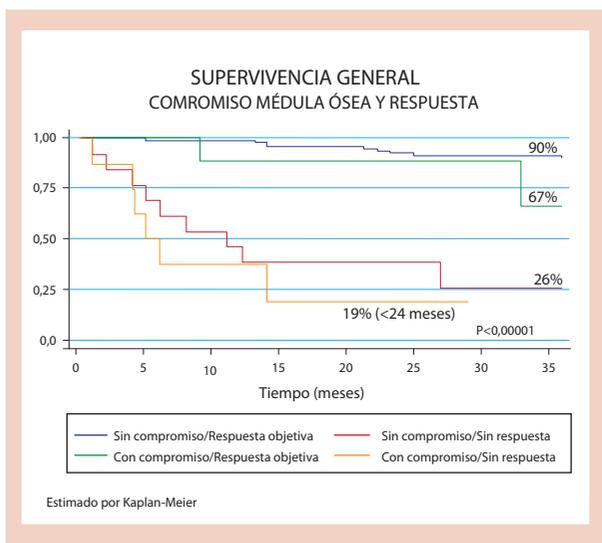


Figura 3. Supervivencia global por compromiso de médula ósea y respuesta al tratamiento.

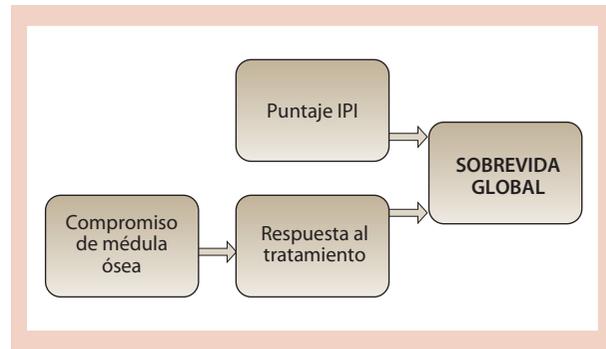


Figura 4. Relación hipotética de factores pronósticos y predictivos en pacientes con LBDCG.

Discusión

En 1986, Bennett y colaboradores evaluaron el valor pronóstico del compromiso de médula ósea en 502 pacientes con diferentes histologías de linfomas no Hodgkin, diagnosticados y tratados entre 1974 y 1983. Su estudio no encontró que el compromiso de médula ósea fuese un factor pronóstico en pacientes con estadios avanzados⁷. En otra investigación, con esquemas de tratamiento actual, pero sin el uso de rituximab, Gronich y colaboradores demostraron un peor pronóstico en cuanto a la SG en un grupo de pacientes con linfomas no Hodgkin de bajo grado, tratados con protocolo CHOP⁹. Cambell y colaboradores confirmaron que el impacto negativo de este compromiso solo era evidente en casos de compromiso concordante⁶. Chung y colaboradores reportaron que el pronóstico del compromiso en médula ósea no era significativo en pacientes que usaban rituximab¹¹. Sin embargo, Sehn y colaboradores, en un estudio con casi 800 pacientes, encontraron que el compromiso de médula ósea sí fue

Tabla 4. Supervivencia general

| Variable | Análisis bivariado por Kaplan-Meier | | | Análisis multivariado (regresión de Cox) | | |
|--|-------------------------------------|-------------------|---------------------|--|-------------------|--------------------|
| | HR | IC95% | Valor p (Log-Rank) | HR | IC95% | Valor p |
| IPI alto | 5,42 | 2,18-13,70 | < 0,0001 | 3,58 | 1,34-9,56 | 0,011 |
| Compromiso de médula ósea | 5,03 | 2,17-11,66 | < 0,0001 | 0,99 | 0,37-2,67 | 0,994 |
| Edad > 65 años | 1,36 | 0,60-3,05 | 0,4510 | -- | -- | -- |
| Sexo masculino | 0,93 | 0,43-2,04 | 0,8690 | -- | -- | -- |
| Infección por VIH | 4,61 | 1,56-13,55 | 0,0022 | 2,67 | 0,77-9,21 | 0,118 |
| Síntomas B | 2,08 | 0,90-4,78 | 0,0770 | -- | -- | -- |
| Enfermedad bultosa | 1,58 | 0,72-3,44 | 0,2451 | -- | -- | -- |
| Uso de rituximab | 0,84 | 0,35-2,01 | 0,7060 | -- | -- | -- |
| Uso de radioterapia | 0,43 | 0,14-1,25 | 0,1106 | -- | -- | -- |
| Respuesta objetiva al tratamiento | 18,02 | 8,11-40,00 | < 0,00001 | 16,51 | 6,57-41,45 | < 0,0001 |
| Recaída | 7,99 | 3,47-18,40 | < 0,00001 | 1,74 | 0,56-5,37 | 0,333* |

p (modelo) < 0,00001 prueba de asunción de riesgos proporcionales = 0,0597. * En modelo diferente.

un factor pronóstico independiente para supervivencia general y recaída en pacientes con linfoma B difuso de célula grande, incluso controlando el análisis multivariado por el puntaje IPI⁵.

A nuestro conocimiento, los resultados de este estudio son los únicos publicados con población exclusivamente latinoamericana que evalúan el valor pronóstico y predictivo de la médula ósea comprometida además del IPI. En esta población, demostramos que el compromiso de médula fue un factor predictivo fuerte de pobre respuesta al tratamiento. Nuestro análisis multivariado para supervivencia general incluyó la respuesta al tratamiento y la recaída como posibles factores asociados, características que no se han evaluado de manera regular en los modelos de Cox de los estudios previamente publicados³. En nuestro caso, como en la mayoría de las investigaciones previamente publicadas, al excluir del modelo multivariado la variable de respuesta, el compromiso de médula ósea y el puntaje de IPI fueron los únicos factores pronósticos asociados con mortalidad.

El uso de rituximab en nuestra población de manera llamativa no eliminó el riesgo incrementado que impuso el compromiso de médula ósea para la pobre respuesta al tratamiento, pero sí mejoró esta proporción. La pequeña muestra de pacientes analizados y el diseño de este estudio impiden sacar conclusiones definitivas al respecto. No obstante, a nuestro conocimiento, tampoco existen datos de estudios clínicos aleatorizados que evalúen específicamente este interrogante. En el estudio de registro del grupo GELA por Coiffier y colaboradores, 56 pacientes (28%) tenían compromiso de médula ósea en el grupo aleatorizado a rituximab, pero no se han publicado datos sobre la respuesta y el pronóstico en este subgrupo¹². Un estudio reciente¹³ mostró menores concentraciones valle de rituximab en pacientes con linfoma folicular con compromiso tumoral en médula ósea o enfermedad bultosa, comparado con aquellos sujetos sin estas características, lo cual está en consonancia con la pobre eficacia hallada en nuestro estudio. Otros factores, como la expresión disminuida de CD20 y la expresión aumentada de CD19, que han demostrado respuesta reducida a los esquemas con rituximab¹⁴, no se analizaron en nuestra población.

Las principales limitaciones de nuestro estudio son la recolección retrospectiva de información y el

pequeño número de pacientes incluidos. A pesar de ser retrospectivo, nuestra investigación incluyó de manera cuidadosa aquellos pacientes con información adecuadamente registrada en su historia clínica, lo que garantizó una mayor confiabilidad de los datos analizados.

En nuestras instituciones, la evaluación intermedia de respuesta al tratamiento después del segundo ciclo se utiliza de manera rutinaria con tomografía computarizada y no con PET/CT. Sin embargo, los datos de muchos pacientes incluidos en este análisis no cuentan consistentemente con dicha información, por lo cual esta no se analizó. Si bien algunos datos de la literatura encuentran un valor pronóstico especialmente con el uso de PET/CT¹⁶⁻²⁰, todos los reportes no son consistentes en este aspecto y existen resultados divergentes, especialmente para la histología de célula B grande difusa²¹⁻²³ y linfomas del manto²⁴. Debido a que no todos los pacientes de nuestra población tenían de manera constante la realización de otros marcadores de inmunohistoquímica complementarios para subtipificar el origen centro germinal o no, ni técnicas de imagen funcionales, nuestro análisis no tuvo en cuenta estos ni otros factores pronósticos actualmente considerados potencialmente útiles, tal como el Ki67 elevado¹¹, alteraciones de STAT3, sobreexpresión de p53²⁵, recuento de macrófagos con anticuerpos monoclonales específicos de linaje²⁶, expresión de CD10, Bcl-6, Bcl-2, MUM1²⁷, y respuesta en PET al final del tratamiento²⁸.

Nuestros datos plantean la hipótesis de que aquellos pacientes con compromiso de médula ósea, que son quienes tienen el mayor riesgo de no respuesta al tratamiento, deberían recibir esquemas diferentes que aumenten la probabilidad de respuesta, debido a la alta letalidad que implica el fallo al tratamiento, especialmente en el subgrupo de riesgo alto. Considerar un esquema con optimización de la dosis de rituximab basado en la alteración farmacocinética que impone el compromiso en médula ósea podría ser una atractiva estrategia terapéutica, que requiere confirmación en experimentos clínicos aleatorizados¹³. De forma alternativa, los datos recientes del estudio GELA LNH03-2B que reportan mejor SG con el uso de esquemas de quimioterapia más intensivos que el R-CHOP²⁹ podría ser otra opción por considerar en este grupo de pacientes. Finalmente, estrategias

como la adición de medicamentos con mecanismo de acción complementarios, como el bortezomib, resultan particularmente llamativos por las altas tasas de respuesta reportadas³⁰.

Como conclusión, nuestro estudio confirma un valor predictivo significativo del compromiso de médula ósea para la pobre respuesta al tratamiento. La SG solo fue impactada por el puntaje IPI y la respuesta al tratamiento, evidenciando que el compromiso de médula ósea parece ser un factor predictivo de respuesta y no pronóstico independiente para SG.

Referencias

- Globocan. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2008. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2008 [cited 2011 oct 1^o]. Available from: <<http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=170>>.
- Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, Glass B, Schmitz N, Pfreundschuh M, et al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):2373-80.
- A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med*. 1993;329(14):987-94.
- Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, Bellei M, Mattei D, Vitolo U, et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood*. 2004;103(7):2474-9.
- Sehn LH, Scott DW, Chhanabhai M, Berry B, Ruskova A, Berkahn L, et al. Impact of concordant and discordant bone marrow involvement on outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *J Clin Oncol*. 2011;29(11):1452-7.
- Chung R, Lai R, Wei P, Lee J, Hanson J, Belch AR, et al. Concordant but not discordant bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma predicts a poor clinical outcome independent of the International Prognostic Index. *Blood*. 2007;110(4):1278-82.
- Bennett JM, Cain KC, Glick JH, Johnson GJ, Ezdinli E, O'Connell MJ. The significance of bone marrow involvement in non-Hodgkin's lymphoma: the Eastern Cooperative Oncology Group experience. *J Clin Oncol*. 1986;4(10):1462-9.
- Hodges GF, Lenhardt TM, Cotelingam JD. Bone marrow involvement in large-cell lymphoma. Prognostic implications of discordant disease. *Am J Clin Pathol*. 1994;101(3):305-11.
- Seneviratne L, Espina BM, Nathwani BN, Chan JA, Brynes RK, Levine AM. Clinical, immunologic, and pathologic correlates of bone marrow involvement in 291 patients with acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma. *Blood*. 2001;98(8):2358-63.
- Yi SH, Xu Y, Zou DH, An G, Zhao YZ, Qi JY, et al. [Prognostic impact of bone marrow involvement (BMI) and therapies in diffuse large B cell lymphoma]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2009;30(5):307-12.
- Gaudio F, Giordano A, Perrone T, Pastore D, Curci P, Delia M, et al. High Ki67 index and bulky disease remain significant adverse prognostic factors in patients with diffuse large B cell lymphoma before and after the introduction of rituximab. *Acta Haematol*. 2011;126(1):44-51.
- Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346(4):235-42.
- Jäger U, Fridrik M, Zeitlinger M, Heintzel D, Hopfinger G, Burgstaller S, et al. Rituximab serum concentrations during immunotherapy of follicular lymphoma correlate with patient gender, bone marrow infiltration and clinical response. *Haematologica*. 2012;97(9):1431-8.
- Johnson NA, Boyle M, Bashashati A, Leach S, Brooks-Wilson A, Sehn LH, et al. Diffuse large B-cell lymphoma: reduced CD20 expression is associated with an inferior survival. *Blood*. 2009;113(16):3773-80.
- Gronich N, Radnay J, Shapiro H, Manor Y, Lahav M, Lishner M. Clinical outcome of low-grade NHL patients with bone marrow involvement. *Eur J Clin Invest*. 2007;37(4):305-9.
- Terasawa T, Lau J, Bardet S, Couturier O, Hotta T, Hutchings M, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for interim response assessment of advanced-stage Hodgkin's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2009;27(11):1906-14.
- Yang DH, Min JJ, Song HC, Jeong YY, Chung WK, Bae SY, et al. Prognostic significance of interim (1)(8)F-FDG PET/CT after three or four cycles of R-CHOP chemotherapy in the treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Cancer*. 2011;47(9):1312-8.
- Safar V, Dupuis J, Itti E, Jardin F, Fruchart C, Bardet S, et al. Interim [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in diffuse large B-cell lymphoma treated with anthracycline-based chemotherapy plus rituximab. *J Clin Oncol*. 2012;30(2):184-90.
- Park S, Moon SH, Park LC, Hwang DW, Ji JH, Maeng CH, et al. The impact of baseline and interim PET/CT parameters on clinical outcome in patients with diffuse large B cell lymphoma. *Am J Hematol*. 2012;87(9):937-40.
- Lanic H, Mareschal S, Mechken F, Picquenot JM, Cornic M, Maingonnat C, et al. Interim positron emission tomography scan associated with international prognostic index and germinal center B cell-like signature as prognostic index in diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(1):34-42.
- Pregno P, Chiappella A, Bello M, Botto B, Ferrero S, Franceschetti S, et al. Interim 18-FDG-PET/CT failed to predict the outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients treated at the diagnosis with rituximab-CHOP. *Blood*. 2012;119(9):2066-73.
- Cox MC, Ambrogi V, Lanni V, Cavalieri E, Pelliccia S, Scopinaro F, et al. Use of interim [18F]fluorodeoxyglucose-positron emission tomography is not justified in diffuse large B-cell lymphoma during first-line immunotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(2):263-9.
- Yoo C, Lee DH, Kim JE, Jo J, Yoon DH, Sohn BS, et al. Limited role of interim PET/CT in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Ann Hematol*. 2011;90(7):797-802.
- Mato AR, Svoboda J, Feldman T, Zielonka T, Agress H, Panush D, et al. Post-treatment (not interim) positron emission tomography-computed tomography scan status is highly predictive

- of outcome in mantle cell lymphoma patients treated with R-HyperCVAD. *Cancer*. 2012;118(14):3565-70.
- 25.** Cabanillas F. Non-Hodgkin's lymphoma: the old and the new. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011;11 Suppl 1:S87-90.
- 26.** Wada N, Zaki MA, Hori Y, Hashimoto K, Tsukaguchi M, Tsumi Y, et al. Tumour-associated macrophages in diffuse large B-cell lymphoma: a study of the Osaka Lymphoma Study Group. *Histopathology*. 2012;60(2):313-9.
- 27.** Seki R, Ohshima K, Fujisaki T, Uike N, Kawano F, Gondo H, et al. Prognostic impact of immunohistochemical biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Cancer Sci*. 2009;100(10):1842-7.
- 28.** Zanoni L, Cerci JJ, Fanti S. Use of PET/CT to evaluate response to therapy in lymphoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;55(6):633-47.
- 29.** Récher C, Coiffier B, Haioun C, Molina TJ, Fermé C, Casasnovas O, et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378(9806):1858-67.
- 30.** Ruan J, Martin P, Furman RR, Lee SM, Cheung K, Vose JM, et al. Bortezomib plus CHOP-rituximab for previously untreated diffuse large B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2011;29(6):690-7.

William Dameshek en Bogotá, una retrospectiva

William Dameshek in Bogotá, a retrospective

► Hernando Sarasti¹

¹ Miembro emérito y expresidente de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO).

Una visita importante

Hacia mediados del siglo XX, la cirugía, la pediatría y la ginecoobstetricia estaban ya claramente definidas y aceptadas como especialidades en nuestro país, y la medicina interna comenzaba a adquirir su perfil propio como una disciplina independiente de la medicina tropical.

En Bogotá y en algunas otras ciudades capitales, ya ejercían ortopedistas, urólogos, oftalmólogos, dermatólogos y otorrinolaringólogos, así como unos cuantos cardiólogos, neumólogos, gastroenterólogos, endocrinólogos, patólogos, neurocirujanos y psiquiatras.

En su gran mayoría, eran médicos entrenados en Europa y los Estados Unidos en la posguerra de la Segunda Guerra Mundial, que generalmente desempeñaban labores asistenciales y docentes en hospitales públicos en las mañanas y atendían pacientes privados en sus consultorios particulares en las tardes.

Esta generación médica fue la que inició ese gran proceso de modernización de nuestra medicina que ha continuado de manera ininterrumpida hasta nuestros días.

Por esa misma época, aparecieron numerosas nuevas especialidades en el panorama médico colombiano, pero la hematología, como una excepción, se demoró varios años más en consolidarse como una disciplina independiente. Solamente el doctor Eduardo Cortés Mendoza, un admirable hematólogo autodidacta, comenzaba a practicar mielogramas y a estudiar las anemias en su consultorio particular y en el Laboratorio Carrión del Hospital San Juan de Dios.

El desconocimiento que reinaba sobre las enfermedades de la sangre explica el gran interés que despertó la noticia de que el famoso hematólogo norteamericano



William Dameshek (1900-1969)

William Dameshek visitaría a Bogotá, y que dictaría, entre el 8 y 12 de agosto de 1955, una serie de conferencias en el auditorio del Consultorio de Especialistas en la carrera 13 N° 43-23.

En este centro médico tenían su consultorio profesionales como el cardiólogo Fernando Valencia Céspedes, el pionero de la cirugía cardíaca Alberto Vejarano Laverde, el endocrinólogo Hernán Mendoza Hoyos, el gastroenterólogo Raúl Paredes Manrique y una veintena más de prestigiosos especialistas.

En el último piso del edificio había un pequeño auditorio para reuniones y presentaciones sobre temas médicos, y fue allí donde el doctor Dameshek dictó sus históricas conferencias.

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Hernando Sarasti Obregón, MD, FACP. Correo electrónico: hsarasti@yahoo.com
 Fecha de recepción: 5 de agosto del 2013. Fecha de aprobación: 22 de agosto del 2013.
 Declaración de conflictos de interés: ninguno.

¿Quién era William Dameshek?

William Dameshek había nacido cerca de Vorónezh en Rusia central en 1900, y a los tres años de edad llegó con su familia a los Estados Unidos huyendo de una de las frecuentes persecuciones que se desataban en su país natal contra los judíos. En 1923, se graduó como médico en Harvard y durante su internado en el Boston City Hospital comenzó a interesarse en las enfermedades de la sangre bajo la influencia de Ralph C. Larrabee (1870-1935), quien tenía en el sótano de dicho hospital un pequeño laboratorio dedicado a la preparación de transfusiones y al estudio de las patologías sanguíneas. En esa época, ese muy modesto laboratorio era el único dedicado exclusivamente a la hematología en toda Norteamérica.

Un estudio sobre las anemias hemolíticas autoinmunes publicado en 1926 fue el primer trabajo de Dameshek sobre un tema hematológico¹ y, años más tarde, en otro artículo publicado en 1946 sobre el uso de la mostaza nitrogenada en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin, ya aparece como uno de los investigadores principales en compañía de L. Goodman, A. Gilman y M. Wintrobe².

Durante las primeras décadas del siglo XX, la hematología tuvo un desarrollo importante en Europa, pero apenas empezaba a surgir como una especialidad independiente en los Estados Unidos.

Comenzó a adquirir relevancia cuando George R. Minot (1885-1950) trató con éxito varios casos de anemia perniciosa con inyecciones de extracto hepático y cuando años más tarde William B. Castle (1897-1990) identificó los factores intrínseco y extrínseco, y aclaró el mecanismo patológico de esta enfermedad hasta entonces inexorablemente fatal.

Manteniendo su interés por las enfermedades de la sangre, Dameshek creó en 1939 el Blood Research Laboratory en lo que más tarde sería el New England Medical Center, y allí durante las siguientes tres décadas desarrolló una formidable actividad en diferentes campos relacionados con la especialidad.

Se calcula que entrenó a más de 200 hematólogos provenientes de cerca de 20 países, publicó seis libros, escribió más de 300 artículos sobre temas hematológicos y se convirtió en la figura más importante y reconocida de la hematología norteamericana³.

La Segunda Guerra Mundial interrumpió la aparición de *Folia Hematológica*, revista que se publicaba

en Leipzig desde 1904, y que era el único órgano dedicado exclusivamente a temas hematológicos. Dameshek convenció a su gran amigo el editor Henry M. Stratton de la necesidad de llenar ese vacío y fue así como en 1946 nació la revista *Blood*, que continúa siendo hasta nuestros días la más importante de la especialidad¹.

En lo personal, William Dameshek era un individuo jovial, entusiasta y sociable, que coleccionaba cerámicas precolombinas y arte moderno en su mansión de Brookline, en donde con su esposa Rudy atendía espléndidamente a visitantes del mundo entero. Sus trajes los confeccionaba el mejor sastre de la ciudad, era patrocinador de la Orquesta Sinfónica de Boston y mantenía una estrecha amistad con su director Serguéi Kusevitski, también de origen ruso como Dameshek.

La Sociedad Internacional de Hematología

Para explicar la visita de un personaje tan prominente como William Dameshek a la Bogotá de mediados del siglo XX, tenemos que remontarnos a 1946 cuando se reunieron unos cuantos hematólogos mexicanos y norteamericanos con un canadiense y un británico en Dallas y fundaron la International Society of Hematology (ISH). Entre los hematólogos norteamericanos, estaba William Dameshek y, entre los mexicanos, Luis Sánchez Medal, futuros líderes de la especialidad en sus respectivos países.

En 1948, la ISH celebró su II Congreso en Buffalo (NY); en 1950, el III en Cambridge (UK); y en 1952, el IV en Buenos Aires, bajo la presidencia de Alfredo Pavlovsky. El V Congreso fue en París en 1954 y allí se escogió a Boston como sede del VI Congreso y a Dameshek como su organizador. Con su característico entusiasmo y su inagotable energía, Dameshek se consagró de lleno a la planeación de este Congreso, con la idea de que fuera un gran certamen global con la participación del mayor número posible de hematólogos del mundo entero.

En la primavera de 1955, visitó diversos países europeos, incluyendo en su itinerario a la Unión Soviética, Polonia y otras naciones comunistas de Europa oriental. Esto era algo insólito en plena Guerra Fría, pero, con sus excelentes contactos en Washington, Dameshek logró que el Departamento de Estado norteamericano concediera 17 visas a hematólogos de países del bloque soviético.

La gira por Latinoamérica

En el verano de ese mismo año de 1955, al regresar de su viaje por Europa, fue cuando Dameshek organizó su gira por Latinoamérica.

Es muy probable que haya visitado inicialmente la Ciudad de México, en donde ya existía un importante grupo de hematólogos liderado por su amigo y discípulo, el Dr. Luis Sánchez Medal (1919-1997).

Su siguiente destino fue Bogotá a donde llegó en la segunda semana de agosto sin que se sepa a ciencia cierta quiénes fueron sus contactos ni los organizadores de su visita. Sus presentaciones, ilustradas con transparencias de 35 mm, fueron recibidas con gran interés por los médicos vinculados al Consultorio de Especialistas y los doctores Carlos Monsalve Arboleda, Hernán Mendoza Hoyos, Jaime Posada Mejía y Mario Gaitán Yanguas se encargaron de traducirlas y publicarlas en un folleto mimeografiado.

Cincuenta años más tarde y poco antes de su fallecimiento, tuve el honor de que el doctor Eduardo Cortés Mendoza me entregara personalmente una copia de dicho folleto y algunos meses después el texto de las conferencias apareció publicado en el *Boletín del Instituto Colombiano de Seguros Sociales* (vol. III, N° 1, de enero de 1956⁴). Eran presentaciones sencillas con nociones básicas sobre las enfermedades de la sangre, complementadas con ciertas teorías personales del Dr. Dameshek. Algunas de ellas, como el mecanismo de las anemias hemolíticas autoinmunes y sus ideas sobre las enfermedades mieloproliferativas, han resistido el paso del tiempo, pero otras no han corrido la misma suerte y han sido totalmente revaluadas.

No tenemos información sobre las siguientes etapas del viaje de Dameshek por Latinoamérica, pero es muy probable que se haya reunido en Lima con Carlos Monge (1884-1970), Alberto Hurtado (1901-1983) y César F. Merino (1913-?), investigadores peruanos ya muy reconocidos en esa época por sus importantes estudios sobre los efectos hematológicos de la vida en las alturas. Es posible que haya visitado a Chile y muy seguramente se reunió en Buenos Aires con Alfredo Pavlovsky. Es de esperar que haya visitado Río de Janeiro antes de regresar a los Estados Unidos.

El VI Congreso de la ISH

El VI Congreso de la International Society of Hematology tuvo lugar en Boston entre el 26 de agosto

y el 1° de septiembre de 1956 y fue un rotundo éxito. Asistieron cerca de 2.000 hematólogos, hubo más de 700 trabajos y se contó con la presencia de todas las figuras importantes de la especialidad en el mundo entero. William Dameshek como presidente de la ISH presidió también el Congreso, pero se preocupó por mantener el carácter global del evento nombrando cuatro vicepresidentes representantes de las diversas regiones del planeta. Fueron ellos: un alemán, A. Hitmair; un japonés, E. Komiya; un norteamericano, L. M. Tocantins; y un mexicano, Ignacio Guzmán. Entre los cerca de 40 consejeros del Congreso, aparecen también los latinoamericanos Alfredo Pavlovsky (Argentina), Michel Jamra (Brasil), Raúl Etcheverry (Chile), Moisés Chédiak (Cuba) y Eduardo Uribe G. (México). En cuanto a trabajos latinoamericanos, aparecen en el programa preliminar los del mexicano Luis Sánchez Medal, el peruano César F. Merino y el argentino Alfredo Pavlovsky⁵.

En los Anales del VI Congreso publicados en 1958⁶, se mencionan adicionalmente artículos de los venezolanos T. Arends y M. Layrisse, el peruano A. Hurtado, el mexicano I. Gonzáles, los chilenos C. Larraín y V. Uribe, los brasileños D. Reubens, R. C. Mayal, M. Jamra, A. M. Lucas, C. Jamroz y Jiménez de Asúa, y un estudio sobre el esprue tropical de un grupo de puertorriqueños encabezado por R. M. Suárez. En total son 11 trabajos sobre un total de 708, lo que demostró que la gira de Dameshek por Latinoamérica no había sido en vano y que representó un importante estímulo para la incipiente hematología latinoamericana.

El discurso inaugural

El día de la inauguración del VI Congreso, Dameshek pronunció un notable discurso que en cierta manera marca el punto culminante de su carrera. Tiene por título "Hematología, recuento de un siglo (1856-1956)" y recorre el desarrollo de la especialidad desde mediados del siglo XIX hasta mediados del siglo XX. Muestra cómo el desarrollo de la hematología fue impulsado por sucesivos avances tecnológicos, tales como las primeras técnicas de citometría, las coloraciones con derivados de la anilina, los mielogramas por aspiración y principalmente por el conocimiento cada vez más detallado de la fisiología de la sangre y de la patología de sus componentes.

Una sorpresa que encontramos en este discurso es su reconocimiento del trascendental aporte científico del argentino Luis Agote (1868-1954), quien fue la primera

persona que introdujo el citrato de sodio como anticoagulante e hizo posible el almacenamiento y preservación de la sangre por períodos prolongados. Hacia el final de su discurso, Dameshek, en un tono filosófico, nos recuerda cómo la enfermedad es algo que golpea a todos los seres humanos sin distinciones de raza o nacionalidad y exhorta de manera vehemente a los médicos del mundo entero a superar diferencias políticas y religiosas en el cumplimiento de su misión humanitaria.

La Sociedad Americana de Hematología

Por iniciativa de Dameshek, al terminar una de las sesiones vespertinas, se invitó a una cena informal a una decena de hematólogos que pudieran estar interesados en la creación de una sociedad estadounidense de hematología. Personajes tan importantes como Maxwell Wintrobe consideraban indeseable que la hematología se separara de la medicina interna y se oponían a la creación de una especialidad y una sociedad independientes. Prevalció, sin embargo, la iniciativa de Dameshek y fue así como la American Society of Hematology (ASH) celebró su primer Congreso en Atlantic City en abril de 1958 y como más tarde Dameshek la presidió durante dos años (1964-1966)^{7,8}.

Una mañana de verano en Boston

El autor de estas líneas terminó su entrenamiento en hematología en julio de 1959 y antes de regresar a Colombia quiso conocer personalmente al doctor Dameshek. Aunque contestó muy amablemente la carta que le envié y me fijó una fecha para la visita, me causaba cierta preocupación que mi entrenamiento hubiera sido en Ohio State University con los doctores Charles A. Doan y Bruce K. Wiseman, con quienes Dameshek había sostenido animadas controversias.

Mis temores desaparecieron cuando Dameshek me recibió cordialmente, me mostró las diversas áreas de su departamento y hacia el final de la visita me comentó con cierta ironía que en realidad era muy poco lo nuevo que se le podía mostrar en Boston a un hematólogo entrenado en Ohio State por su amigo 'Charlie' Doan. Guardo un grato recuerdo del doctor Dameshek y de esa luminosa mañana de verano en Boston.

Los años finales

En 1960, el doctor César Mendoza Posada (1925-1984) fue el primer médico colombiano que recibió

entrenamiento en el laboratorio de Dameshek. Regresó a Colombia a reanudar su labor docente y asistencial en el Hospital San Juan de Dios y en el Instituto Colombiano de Cancerología, y fue uno de los fundadores en 1964 de la Sociedad Colombiana de Hematología.

Con la vitalidad y entusiasmo de siempre, Dameshek continuó con su intensa actividad en el New England Medical Center hasta 1966, cuando se trasladó a Nueva York como profesor de la Facultad de Medicina del Mount Sinai. Fue en esa misma ciudad donde sobrevino su fallecimiento el 6 de octubre de 1969 como consecuencia de una fulminante disección de la aorta.

Una evocación y un homenaje

William Dameshek tuvo un papel protagónico en la hematología del siglo XX y su visita a Bogotá entre el 8 y 12 de agosto de 1955 fue la primera presentación formal de la especialidad ante la comunidad médica de nuestro país y el punto de partida de su futuro desarrollo.

Agradecimientos

Deseo agradecer de manera muy especial a los doctores Andrés M. Acevedo y Carolina Donado por su invaluable ayuda en la consecución de los *Proceedings del VI Congreso de la Sociedad Internacional de Hematología*, así como por la transcripción original del discurso inaugural del doctor William Dameshek para este crucial evento.

Referencias

1. Crosby WH. Dr. William Dameshek a biographical comment. *Blood*. 1960;15:580-4.
2. Goodman LS, Wintrobe MM, Dameshek W, Goodman MJ, Gilman A, McLennan MT. Nitrogen mustard therapy; use of methyl-bis (beta-chloroethyl) amine hydrochloride and tris (beta-chloroethyl) amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders. *J Am Med Assoc*. 1946;132:126-32.
3. Wintrobe MM. *The blossoming of a science*. 1st ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1985.
4. *Boletín del Instituto Colombiano de Seguros Sociales* 1956;3(1).
5. *International Society of Hematology: Sixth (Boston) Congress*, 1956. *Blood*. 1956;11:577-96.
6. Baker W. *Proceedings of the sixth International Congress of the International Society of Hematology, Boston, August 27-September 1, 1956*. Nueva York: Grune and Stratton; 1958.
7. Tullis JL. William Dameshek, 1900-1969. *Blood*. 1970;35(1):1-3.
8. Schwartz R. William Dameshek: compassionate clinician and gifted teacher. *The Hematologist* [internet] 2008;(7). Disponible en: www.hematology.org

Carcinoma medular gástrico

Gastric medullary carcinoma

► Alicia Quiroga¹, Fernando Contreras¹, Ricardo Elías Bruges¹

¹ Grupo de Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología (INC) (Bogotá, Colombia).

Resumen

El carcinoma medular gástrico (CMG) es una neoplasia infrecuente y poco diferenciada que presenta un buen pronóstico, homólogo a otros tumores medulares originados en la mama, el pulmón, la región nasofaríngea, el timo y la glándula salivar. El diagnóstico incluye la reactividad para PAS-Alcian Blue, Alcian Blue, tricrómico de Masson y para reticulina. El CMG muestra una importante población linfocitaria (células T y B), células dendríticas, plasmocitos, y macrófagos gigantes multinucleados en estrecha relación con las células neoplásicas. Los resultados genómicos sugieren que el virus de Epstein-Barr (VEB) está asociado con el desarrollo del CMG.

Palabras clave: Carcinoma medular gástrico, linfoma, virus Epstein-Barr, pronóstico.

Abstract

Medullary carcinoma of the stomach (GMC) is a rare and poor differentiated neoplasm with better prognosis that shares many characteristic with medullary tumors of breast, lung, nasopharynx, thymus and salivary gland. Diagnosis includes positivity in PAS-alcian blue, alcian blue, Masson's trichrome, and reticuline. Gastric medullary carcinoma shows an important lymphoid infiltration (T and B cells), dendritic, plasmocytoid and giant multinucleated macrophages in close relations with neoplastic cells. Genomic results suggest that Epstein-Barr virus (EBV) becomes associated with GMC.

Key words: Medullary gastric carcinoma, lymphoid, Epstein-Barr virus, prognosis.

Introducción

El carcinoma medular gástrico (CMG) es una variante histológica del cáncer gástrico que generalmente se diagnostica en estado temprano; su frecuencia es baja, y la gran mayoría de casos reportados (90%), han sido asociados al virus del Epstein-Barr (VEB), lo que le confiere un mejor pronóstico. Por el rico infiltrado linfocítico observado en esta patología, es necesario considerar la presencia de un linfoma gástrico como diagnóstico diferencial. El manejo suele ser con resección endoscópica, que ha sido empleada como intervención única en diversos reportes¹⁻³. A continuación, se realiza una revisión rápida sobre el CMG.

Epidemiología y factores de riesgo

La primera descripción de un CMG fue efectuada por Watnabe y colaboradores en 1976; inicialmente se describió como una lesión indiferenciada con un

abundante estroma linfocítico¹. Posteriormente, se utilizaron diferentes términos, incluyendo el carcinoma indiferenciado con estroma linfocítico y el carcinoma gástrico *linfocitoma like*². Debido a su baja frecuencia, se desconoce información precisa sobre la incidencia y mortalidad. De forma regular es más frecuente en hombres en la sexta década de la vida. Minamoto y colaboradores encontraron una mayor prevalencia en oriente, especialmente en Turquía³.

El CMG se ha asociado con el virus de Epstein-Barr (VEB), sin embargo, hay casos en estado temprano no relacionados con esta infección² y que fueron tratados solo con intervenciones quirúrgicas limitadas⁴. En los casos en los que no se ha encontrado el VEB, se desconoce la etiología dominante, no obstante, parece frecuente la inestabilidad microsatelital (6 al 10% de los casos), que imprime menor agresividad^{2,5}.

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Alicia Quiroga, MD. Grupo de Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología (INC).

Dirección: calle 1A N° 9-85. Teléfono: +571 334 1111. **Correo electrónico:** aliciaqx@hotmail.com

Fecha de recepción: 10 de septiembre del 2013. **Fecha de aprobación:** 18 de octubre del 2013.

Conflictos de interés: ninguno.

El VEB pertenece a la familia de los herpesvirus y se ha relacionado con una amplia variedad de tumores derivados de las células T, B y algunas lesiones epiteliales, incluyendo el carcinoma nasofaríngeo. El herpesvirus tiene dos variantes génicas, una que codifica proteínas de membrana (LPM 1 y 2) y otra implicada con el desarrollo de antígenos nucleares (EBNA 1 y 2). El LMP1 evita la vigilancia inmune, favorece la apoptosis y activa otras vías celulares y moleculares encargadas de la progresión, invasión y proliferación celular⁶⁻⁹.

Una de las series más grandes fue presentada por Shibata y colaboradores¹⁰, donde se documentaron ocho casos de carcinoma *linfoepitelioma like* de origen gástrico (7 pacientes de Japón y 1 de los Estados Unidos). En ellos se realizó PCR (reacción en cadena de la polimerasa) e ISH (hibridación *in situ*) para la detección del VEB, que resultaron positivos en 7 sujetos, incluyendo la detección en un ganglio linfático metastásico. Se demostró que la presencia de VEB era exclusiva de las células tumorales y la genotipificación sugirió que el proceso infeccioso era de origen clonal, ya que no difería entre las células tumorales y estaba ausente en la mucosa gástrica normal y en el infiltrado linfocitario.

A pesar de que se cree que el rico infiltrado linfocitario observado en los CMGs es debido al VEB (80 a 90% de los casos), solo el 15 a 25% de los que están asociados al VEB tiene características de *linfoepitelioma like*¹¹. La localización más frecuentemente descrita es proximal, principalmente en la unión entre el cuerpo y el antro gástrico, sin embargo, se puede encontrar en cualquier otro lugar¹². Aunque menos frecuente, también se han encontrado carcinomas medulares o *linfoepitelioma like* en otras patologías, como la mama, el pulmón y el esófago¹³⁻¹⁵.

Diagnóstico

El CMG, usualmente se presenta en estadios tempranos, con frecuencia se diagnostica como una lesión incidental durante una endoscopia o puede manifestarse con síntomas inespecíficos como epigastralgia y pirosis¹⁶. No obstante, en algunos reportes se han descrito formas de presentación aguda, como una obstrucción intestinal y/o perforación visceral con peritonitis secundaria¹¹.

Los hallazgos endoscópicos exhiben diferentes características, dependientes del estadio de la lesión: pueden presentarse como una masa nodular de bordes

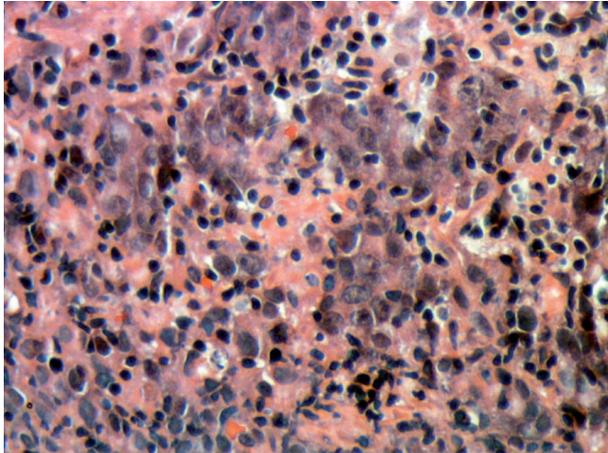
expansivos, ulceraciones múltiples que simulan un linfoma o masas polipoides cubiertas por una mucosa de apariencia normal con solo pequeñas áreas de ulceración, de localización submucosa^{18,19}.

El crecimiento submucoso tumoral asociado a un marcado infiltrado linfocitario debido al VEB, como mecanismo de respuesta inmune e inflamatoria, forma masas de localización submucosa que se extienden de manera superficial y pueden ser detectadas mediante imágenes convencionales, como una tomografía axial computarizada de abdomen^{20,21}; se presume que esta respuesta inmunológica del huésped es la principal responsable de evitar el compromiso metastásico a ganglios linfáticos regionales y otros sitios distantes, mejorando la supervivencia libre de progresión y global en estos pacientes²². Aunque el diagnóstico por imágenes puede ser sugestivo²¹, no suele ser concluyente, ya que el engrosamiento de las paredes gástricas y las masas submucosas o de otra localización también pueden simular linfomas y tumores gastrointestinales asociados a mucosas (GIST).

El diagnóstico definitivo del CMG se hace en el espécimen quirúrgico, pues a menudo la toma de pequeños fragmentos de tejido que constituye una biopsia no es suficiente para llegar al diagnóstico certero. Debido a la rica infiltración linfocitaria y a su pobre diferenciación celular, es mandatorio hacer el diagnóstico diferencial con los linfomas o el GIST; aunque la morfología es sugestiva, es indispensable realizar marcadores de inmunohistoquímica (PAS, alcian blue, tricrómico de Masson, reticulina) para descartar estas entidades^{23,24}. En el CMG, suele haber reactividad para citoqueratinas en las células neoplásicas que están rodeadas por este denso infiltrado de linfocitos y células plasmáticas (figuras 1 y 2). Adicionalmente, la detección del VEB puede orientar el diagnóstico, utilizando no solo la inmunohistoquímica, sino también las técnicas de detección del virus mediante PCR²⁵.

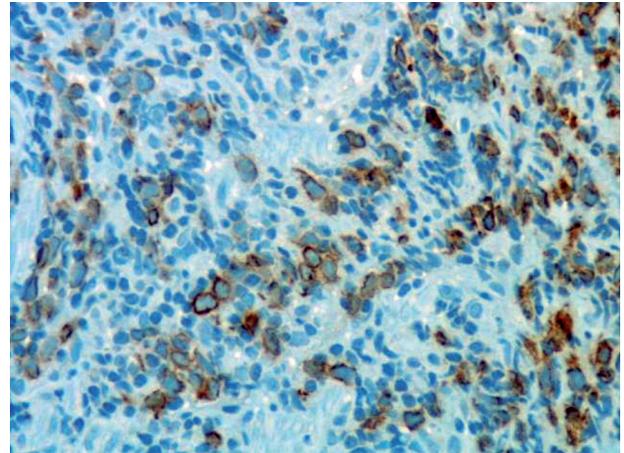
Tratamiento

No existe un lineamiento claro para el tratamiento de los pacientes con CMG; en muchas series de casos se ha demostrado la utilidad de la resección endoscópica de las lesiones submucosas que suele ser completa en la mayoría de los casos²⁶⁻²⁸. Sin embargo, en otros reportes se describe que, por la extensión tumoral o las complicaciones asociadas, se hace necesario realizar



Fuente: cortesía Jorge Mesa, MD (Departamento de Patología, Instituto Nacional de Cancerología).

Figura 1. Células tumorales epitelioides con abundante citoplasma dispuestas en grupos compactos rodeadas por abundantes linfocitos maduros.



Fuente: cortesía Jorge Mesa, MD (Departamento de Patología, Instituto Nacional de Cancerología).

Figura 2. Células tumorales positivas para citoqueratinas AE1/AE3.

manejos quirúrgicos convencionales, incluyendo la gastrectomía subtotal o total con o sin disección ganglionar²⁸.

En cada paciente es importante individualizar sus condiciones clínicas, el estado tumoral y las comorbilidades asociadas, para poder planear de un modo eficiente y seguro la mejor intervención. Por el momento, se desconoce el impacto que pudiera tener la adyuvancia con quimioterapia, debido al buen pronóstico que tienen estos pacientes al igual que la supervivencia libre de recaída y global respecto a otros tumores gástricos; se cree que el VEB y el infiltrado linfocitario contribuyen con un mejor desenlace a largo plazo, no obstante, no ha sido posible demostrar que diferentes neoplasias gástricas de patrón intestinal asociadas también al VEB tengan un pronóstico más favorable²⁹. Los sujetos con tumores indiferenciados siguen una evolución negativa, hallazgo que semeja el comportamiento de los cánceres con un fenotipo difuso^{30,31}.

Conclusiones

El CMG es un subtipo histológico que se asocia en su gran mayoría al VEB. Generalmente se diagnostica en estado temprano, motivo por el cual se le ha atribuido un mejor pronóstico. El impacto que tiene esta variante sobre el manejo aún se desconoce, puesto que los cánceres gástricos son frecuentes en nuestro medio y generalmente se diagnostican en estadios avanzados. Reconocer esta entidad es fundamental por el diagnóstico y tratamiento diferencial con los linfomas y el GIST.

Referencias

1. Watanabe H, Enjoji M, Imai T. Gastric carcinoma with lymphoid stroma. Its morphologic characteristics and prognostic correlations. *Cancer*. 1976;38(1):232-43.
2. Herath CH, Chetty R. Epstein-Barr virus-associated lymphoepithelioma-like gastric carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132(4):706-9.
3. Minamoto T, Mai M, Watanabe K, Ooi A, Kitamura T, Takahashi Y, et al. Medullary carcinoma with lymphocytic infiltration of the stomach. Clinicopathologic study of 27 cases and immunohistochemical analysis of the subpopulations of infiltrating lymphocytes in the tumor. *Cancer*. 1990;66(5):945-52.
4. Dogan M, Savas B, Utkan G, Bayar S, Ensari A, Icli F. A rare gastric neoplasm: gastric medullary carcinoma. *Med Oncol*. 2011;28(4):945-7.
5. Lü BJ, Lai M, Cheng L, Xu JY, Huang Q. Gastric medullary carcinoma, a distinct entity associated with microsatellite instability-H, prominent intraepithelial lymphocytes and improved prognosis. *Histopathology*. 2004;45(5):485-92.
6. Oda K, Tamaru J, Takenouchi T, Mikata A, Nunomura M, Saitoh N, et al. Association of Epstein-Barr virus with gastric carcinoma with lymphoid stroma. *Am J Pathol*. 1993;143(4):1063-71.
7. Nakamura S, Ueki T, Yao T, Ueyama T, Tsuneyoshi M. Epstein-Barr virus in gastric carcinoma with lymphoid stroma. Special reference to its detection by the polymerase chain reaction and in situ hybridization in 99 tumors, including a morphologic analysis. *Cancer*. 1994;73(9):2239-49.
8. Kume T, Oshima K, Yamashita Y, Shirakusa T, Kikuchi M. Relationship between Fas-ligand expression on carcinoma cell and cytotoxic T-lymphocyte response in lymphoepithelioma-like cancer of the stomach. *Int J Cancer*. 1999;84(4):339-43.
9. Hsu DH, de Waal Malefyt R, Fiorentino DF, Dang MN, Vieira P, de Vries J, et al. Expression of interleukin-10 activity by Epstein-Barr virus protein BCRF1. *Science*. 1990;250(4982):830-2.
10. Shibata D, Tokunaga M, Uemura Y, Sato E, Tanaka S, Weiss LM. Association of Epstein-Barr virus with undifferentiated gastric carcinomas with intense lymphoid infiltration. Lymphoepithelioma-like carcinoma. *Am J Pathol*. 1991;139(3):469-74.

11. Chen JN, He D, Tang F, Shao CK. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: a newly defined entity. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(4):262-71.
12. Lewin KJ, Appelman HD. Carcinoma of the stomach. Atlas of tumor pathology. Third series, fascicle 18. Armed Forces Institute of Pathology: tumors of the esophagus and stomach. Washington: Ed. Rosay J.; 1995. p. 313, chap. 11.
13. Iezzoni JC, Gaffey MJ, Weiss LM. The role of Epstein-Barr virus in lymphoepithelioma-like carcinomas. *Am J Clin Pathol*. 1995;103(3):308-15.
14. Shah KM, Young LS. Epstein-Barr virus and carcinogenesis: beyond Burkitt's lymphoma. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15(11):982-8.
15. Shimizu K, Takiyama W, Mandai K, Tanada W, Kawabuchi Y, Heike Y. Undifferentiated carcinoma with lymphoid infiltration of the esophagus: a case report. *Jpn J Clin Oncol*. 1999;29(10):494-7.
16. Ibarrola de Andrés C, Rivas Infante E, Ballestín Carcavilla C, García Muñoz H, Colina Ruiz-Delgado F. *Linfoepitelioma-like* gástrico asociado a virus de Epstein-Barr: presentación de un caso. *lv-cvhap 2001 póster-e* - 110.
17. Goh PG, Kim ES, Kim YJ, Lee SY, Moon HS, Kim SH, et al. [A case of gastric lymphoepithelioma-like carcinoma presenting as panperitonitis by perforation of stomach]. *Korean J Gastroenterol*. 2011;58(4):208-11.
18. Park WI, Kim HW, Park JH. A case of gastric lymphoepithelioma-like carcinoma presenting as a submucosal tumor. *Korean J Gastrointest Endosc*. 2004;28:123-6.
19. Yanai H, Nishikawa J, Mizugaki Y, Shimizu N, Takada K, Matsusaki K, et al. Endoscopic and pathologic features of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Gastrointest Endosc*. 1997;45(3):236-42.
20. Maeda E, Akahane M, Uozaki H, Kato N, Hayashi N, Fukayama M, et al. CT appearance of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Abdom Imaging*. 2009;34(5):618-25.
21. Kim SW, Shin HC, Kim IY, Kim CJ, Lee JH, Lee CK, et al. Epstein-Barr virus-associated lymphoepithelioma-like gastric carcinoma presenting as a submucosal mass: CT findings with pathologic correlation. *Korean J Radiol*. 2010;11(6):697-700.
22. Song HJ, Srivastava A, Lee J, Kim YS, Kim KM, Ki Kang W, et al. Host inflammatory response predicts survival of patients with Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Gastroenterology*. 2010;139(1):84-92.
23. Ito H, Masuda H, Shimamoto F, Inokuchi C, Tahara E. Gastric carcinoma with lymphoid stroma: pathological, immunohistochemical analysis. *Hiroshima J Med Sci*. 1990;39(2):29-37.
24. Lertprasertsuke N, Tsutsumi Y. Gastric carcinoma with lymphoid stroma. Analysis using mucin histochemistry and immunohistochemistry. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1989;414(3):231-41.
25. Burke AP, Yen TS, Shekitka KM, Sobin LH. Lymphoepithelial carcinoma of the stomach with Epstein-Barr virus demonstrated by polymerase chain reaction. *Mod Pathol*. 1990;3(3):377-80.
26. Cho JH, Lee WS, Lee KR, et al. Gastric lymphoepithelioma-like carcinoma diagnosed and treated by endoscopic submucosal dissection: review of the literature. *Korean J Gastrointest Endosc*. 2010;40:256-60.
27. Woo H, Shin SJ, Kim YB, et al. A case of endoscopic enucleation for gastric lymphoepithelioma-like carcinoma. *Korean J Gastrointest Endosc*. 2010;41:163-7.
28. Moon HS, Kang SH, Seong JK, Jeong HY, Song KS. Lymphoepithelioma-like gastric carcinoma resected by endoscopic submucosal dissection (ESD). *Endoscopy*. 2010;42 Suppl 2:E73-4.
29. Grogg KL, Lohse CM, Pankratz VS, Halling KC, Smyrk TC. Lymphocyte-rich gastric cancer: associations with Epstein-Barr virus, microsatellite instability, histology, and survival. *Mod Pathol*. 2003;16(7):641-51.
30. Adachi Y, Mori M, Maehara Y, Sugimachi K. Poorly differentiated medullary carcinoma of the stomach. *Cancer*. 1992;70(6):1462-6.
31. Takahashi Y, Ellis LM, Ohta T, Mai M. Angiogenesis in poorly differentiated medullary carcinoma of the stomach. *Surg Today*. 1998;28(4):367-72.

Nuevas perspectivas moleculares para el tratamiento de los meningiomas anaplásicos recurrentes: a propósito de un caso

Novel molecular perspectives for the treatment of recurrent anaplastic meningiomas: a case report

► José M. Behaine^{1,2}, Juan Armando Mejía^{1,2}, Nicolás Useche^{1,3}, Sonia Bermúdez^{1,3}, Andrés Felipe Cardona^{1,4,5}

¹ Instituto de Neurociencias, Universidad El Bosque (Bogotá, Colombia).

² Departamento de Neurocirugía, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

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

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

⁵ Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada al Cáncer (FICMAC); Investigador asociado ONCOLGroup (Bogotá, Colombia).

Resumen

Se reporta el caso de una mujer de 53 años con un cuadro clínico de corta evolución consistente en cambios comportamentales que se asoció con alteración del afecto y de la atención, por lo que se diagnosticó un meningioma de alto grado frontal izquierdo, que requirió manejo quirúrgico en tres oportunidades, radioterapia y dos líneas de tratamiento médico (hidroxiurea e imatinib) sin respuesta; ante la evidente progresión de la enfermedad, se decidió administrar octreotide más everolimus, intervención dirigida contra la expresión anormal de receptores de somatostatina tipo 2 y la disfunción molecular de la vía de señalización PIP3K/mTOR/AKT. Con dicha intervención, se alcanzó respuesta parcial.

Palabras clave: Meningioma, anaplasia, inhibidor mTOR, everolimus, receptor de somatostatina, octreotide.

Abstract

A 53-year-old woman who presented behavioral changes with attention and affection disturbances due to the diagnosis of a high grade meningioma requiring multiple surgeries followed by radiotherapy, hydroxyurea and imatinib; thereafter, the lesion progressed considering the use of octreotide plus everolimus to modulate the abnormal somatostatin receptor expression as well as the altered transcription by PIP3K/mTOR/AKT pathway. With this treatment the patient obtained a durable partial response.

Key words: Meningioma, anaplasia, mTOR inhibitor, everolimus, somatostatin receptor, octreotide.

Introducción

Los meningiomas son los tumores primarios más frecuentes del sistema nervioso central, y representan entre el 15 y 25% de las neoplasias de este origen. Su incidencia es de 6 por 100.000 habitantes/año¹. La mayoría de los pacientes que presentan meningiomas son asintomáticos, por lo que buena parte de las lesiones representa un diagnóstico incidental durante la adultez^{1,2}. Solo una minoría de estos tumores se clasifican como malignos, escenario que implica la presencia de anaplasia, y una posibilidad de recurrencia tras la exéresis quirúrgica entre el 50 y 80% a dos años^{1,2}.

La mortalidad a cinco años para los tumores de mayor gradación excede el 80%. La tabla 1 presenta la definición histológica de los meningiomas atípicos y anaplásicos, y sus principales desenlaces. El pilar del tratamiento para los meningiomas es la resección quirúrgica completa, no obstante, los tumores grado II y III tienen una supervivencia libre de progresión (SLP) entre el 40 y 85% a cinco años y una supervivencia global (SG) en el mismo período del 32 y 76%, respectivamente^{1,2}. Debido a su agresividad biológica, la radioterapia adyuvante constituye una herramienta complementaria en presencia de enfermedad residual

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Andrés Felipe Cardona, MD, MSc, PhD. Grupo Oncología Clínica y Traslacional, Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá.

Dirección: calle 119 N° 7-75. Teléfono: +571 603 0303 ext. 5227. **Correos electrónicos:** a_cardonaz@yahoo.com, andres.cardona@fsfb.org.co

Fecha de recepción: 10 de julio del 2013. **Fecha de aprobación:** 18 de agosto del 2013.

Conflictos de interés: ninguno.

Tabla 1. Características histopatológicas de los meningiomas atípicos y anaplásicos según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (2010)

| Características histológicas | Porcentaje de presentación | Porcentaje de recurrencia | SLP seis meses |
|--|----------------------------|---------------------------|----------------|
| Meningiomas atípicos ≥ 4 mitosis/10 CAP (≥ 2,5/mm ²) o alguna de las siguientes características: 1) Nucléolo prominente. 2) Hiper celularidad (≥ 53 núcleos/CAP; ≥ 118/mm ²). 3) Invasión del cerebro. 4) Presencia de necrosis. 5) Formación de células pequeñas. 6) Arquitectura de revestimiento. | 4-7% | 40% | 25% |
| Meningiomas anaplásicos ≥ 20 mitosis/10 CAP (≥ 12,5 mm ²) o alguna de las siguientes características: 1) Pérdida difusa o focal de la apariencia meningotelial, resultando en carcinoma, sarcoma o melanoma. | 1-2% | 50-80% | < 25% |

o afectación cerebral¹. En los tumores más agresivos, la cirugía y la radioterapia difícilmente logran un control adecuado de la enfermedad a largo plazo; por esto, se han investigado múltiples agentes quimioterapéuticos sin éxito. Debido a los resultados desalentadores con las intervenciones médicas clásicas, la atención se ha tornado progresivamente hacia los blancos moleculares², incluyendo el receptor para el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR) y las vías dependientes de mTOR³.

La alteración genética más frecuente de los meningiomas es la monosomía del cromosoma 22, que se asocia en un 50% de los casos con pérdida de la banda 22q12. El principal gen localizado en esta región es el NF2 (neurofibromatosis tipo 2 o Merlin), en el que se han identificado mutaciones en todos los meningiomas derivados de la neurodermatosis y en el 50% de los esporádicos⁴. Sin embargo, la genómica de los meningiomas no relacionados con NF2 parecía desconocida hasta hace poco; recientemente, Brastianus y colaboradores presentaron la secuenciación exómica completa de 18 meningiomas de alto grado⁵, y, en paralelo, un segundo grupo de la Universidad de Yale evaluó extensamente el genotipo de 50 lesiones⁶. Ambos trabajos reportaron resultados similares, coincidiendo en que estos tumores tienen secuencias menos complejas dependientes de mutaciones no sinónimas que afectan los cromosomas 1, 7, 14, 19 y 22. Los genes alterados con mayor frecuencia fueron el NF2, TRFA7, KLF4, AKT1 y SMO. Un 79% presentó mutaciones en alguno de estos cinco genes relacionados con vías de señalización dependientes de Hedgehog (Hh) y PI3k-AKT-mTOR. Esta última línea ya se había encontrado alterada con anterioridad en otros meningiomas atípicos y anaplásicos⁵ Por otra parte, aproximadamente el 90% de los meningiomas

atípicos y anaplásicos sobreexpresan receptores de somatostatina tipo 2 (RS2), molécula relacionada con la angiogénesis y proliferación tumoral^{3,7,8}.

A continuación, se expone el caso de una mujer de edad media con un meningioma anaplásico recurrente tratado en múltiples oportunidades con cirugía, imatinib e hidroxiurea, sin respuesta. Después de documentar una alta expresión de receptores de RS2, se inició everolimus más octeotride LAR, logrando una óptima respuesta.

Descripción del caso

Se trata de una mujer de 53 años sin antecedentes relevantes que presentó un cuadro de breve evolución caracterizado por cambios de la personalidad asociados a hipoprosexia y depresión. En el primer cuarto del 2011, se le diagnosticó una lesión extraaxial frontal izquierda con base de implantación en la hoz del cerebro. Fue llevada a cirugía obteniendo una patología que describió la presencia de un meningioma atípico con enfermedad residual, motivo por el que recibió radioterapia (60-200 cGy/día) sin complicaciones. Luego de esto, continuó en observación con estabilización de la enfermedad hasta 18 meses después, cuando se documentó recidiva a nivel frontal izquierdo, nuevamente con afectación de la hoz del cerebro e importante edema vasogénico más desviación de la línea media. Las dimensiones de los tumores fueron de 41 x 29 x 25 mm y se encontró una nueva lesión hacia el planum esfenoidal con extensión a la región frontoorbitaria del lado izquierdo (40 x 30 x 27 mm). La figura 1 muestra las imágenes en las secuencias T1 con gadolinio. Dicho hallazgo condicionó un rápido deterioro funcional, por lo que se decidió realizar embolización selectiva de las lesiones y una nueva resección quirúrgica. La nueva patología encontró marcado pleomorfismo, sin pérdida del patrón de



Figura 1. Meningioma anaplásico que compromete el planum esfenoidal y falcino izquierdo. Secuencias coronal (A), sagital (B) y axial (C) de T1 con gadolinio.

reconocimiento meningotelial, con necrosis, nucléolos grandes, incremento del número de mitosis (hasta 19 por 10 CGA), hialinización focal y hemorragia reciente con reactividad para EMA y en forma prominente para los receptores de progestágenos; el Ki67 se calculó en un 15%. En conjunto, los hallazgos del tumor esfenoidal y frontal fueron compatibles con un meningioma anaplásico.

Por la imposibilidad para llevar a cabo una resección completa y por la invasión del parénquima cerebral y las características histológicas, se decidió efectuar radiocirugía estereotáxica fraccionada, seguida de hidroxiurea (1.000 mg c/día), que se suspendió 63 días después, al encontrar crecimiento tumoral. Posteriormente, se inició imatinib sin respuesta ante el compromiso de la región orbitaria. En ese momento, se practicó una tercera resección quirúrgica parcial, seguida de everolimus (10 mg c/día) más octreotide LAR (30 mg IM c/28 días), alcanzando respuesta parcial. Luego de nueve meses de esta intervención, la

paciente tiene un óptimo estado clínico y un adecuado control imaginológico de la enfermedad (figura 2).

Discusión

Desde nuestro conocimiento, el presente caso constituye uno de los primeros reportes que demuestra la eficacia del uso de un inhibidor mTOR en combinación con octreotide LAR en un paciente con meningioma anaplásico refractario a otras intervenciones, incluyendo la radioterapia.

Los inhibidores del complejo mTOR modulan el crecimiento, la movilidad, la proliferación y la supervivencia de las células tumorales, incluyendo aquellas derivadas del meningotelio (figura 3). Recientemente, Barlier y colaboradores desarrollaron un modelo *in vitro* que demostró una elevada respuesta (mayor del 40%) de células derivadas de meningioma anaplásico dependientes de la activación de mTOR AKT después de la administración de everolimus más octreotide o pasireotide¹⁰. En adición, Pachow demostró en xenoinjertos ortotópicos

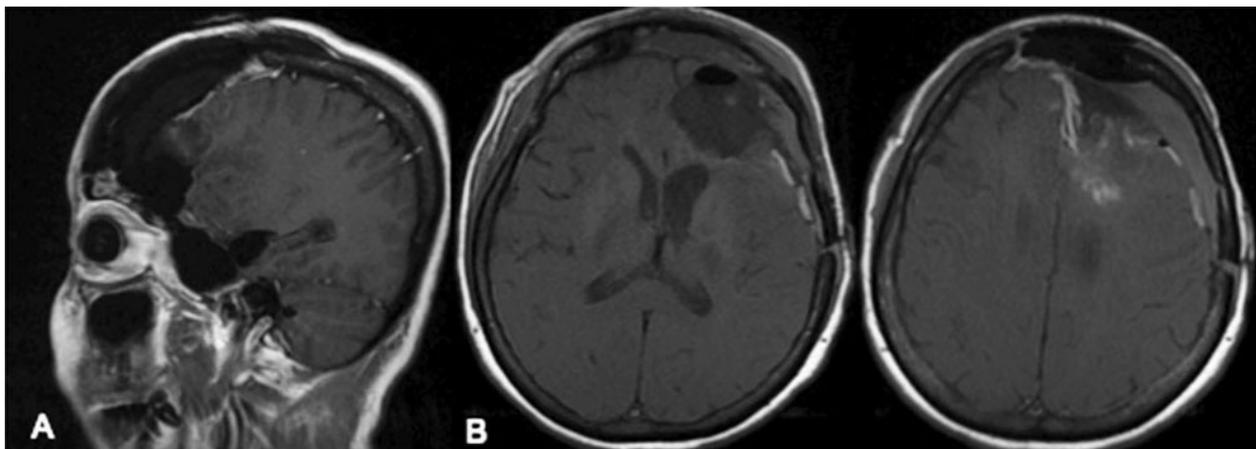


Figura 2. Imagen por RM secuencias sagital (A) y axial (B) en T1 con gadolinio que demuestra respuesta de la enfermedad después de nueve meses de tratamiento con everolimus y octreotide.

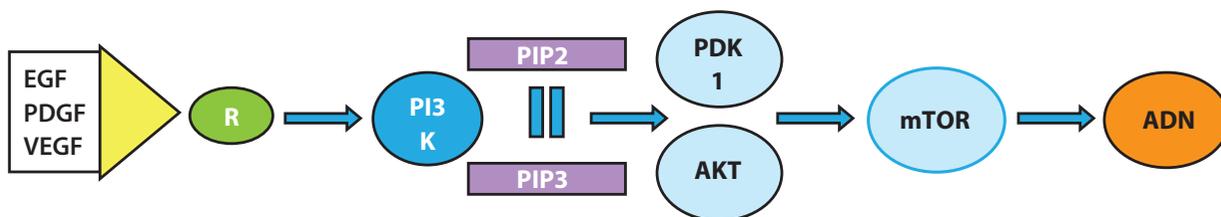


Figura 3. La inhibición del complejo mTOR influye de manera directa en la proliferación, angiogénesis y supervivencia celular, modulando la reparación y replicación del ADN en las células meningoteliales.

que el temsirolimus reduce el crecimiento de las células anaplásicas del meningioma en un 70%, evento que se acompaña de la disminución en el índice mitótico cuantificado por el Ki 67 y por el descenso en la actividad de mTOR 1 medido por la fosforilación de P70S6K¹¹.

La somatostatina es un neuropéptido producido en el hipotálamo con una reconocida actividad antitumoral en las neoplasias neuroendocrinas, donde actúa sobre la angiogénesis y la proliferación vía inducción de la apoptosis por la caspasa 3¹². El octreotide es una molécula sintética análoga de la somatostatina, con una alta afinidad por sus receptores, en especial por el tipo 2 (RS2). Su beneficio potencial en los pacientes con meningiomas de alta gradación equipara su baja toxicidad⁷. Un estudio previo demostró que el 84 y 100% de los meningiomas atípicos y anaplásicos presentan una alta expresión de RS2, hallazgo que se relaciona con una elevada inmunorreactividad para CD105, CD31 y Ki 67. Estos hallazgos permitieron generar la hipótesis de que la ganancia de RS2 en los meningiomas de alto grado promueve la neoangiogénesis y la proliferación celular anómala⁷. Según Durand y colaboradores, la elevada expresión de RS2 en los meningiomas de alto grado esporádicos sugiere una tumorigénesis independiente a NF2 que podría ser modulada, al menos en parte, por el receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y el Her2¹³.

Para probar la eficacia de los análogos de somatostatina en pacientes con meningiomas de alto grado recurrentes, Jhonson desarrolló un experimento clínico fase 2 usando el análogo de corta duración (500 mcg c/8 horas) hasta intolerancia o progresión. El estudio incluyó ocho pacientes con meningiomas de alto grado sin mayor respuesta y con una mediana de SG tras el inicio de la medicación de 2,7 años. La expresión de RS2 no se asoció con el período libre de progresión y dos sujetos experimentaron un período de estabilidad

superior a los 10 años⁷. En el momento, se está desarrollando un estudio multicéntrico (NCT00813592) para probar la eficacia y seguridad del pasireotide (SOM230) en pacientes con meningiomas agresivos recurrentes.

Por otra parte, los avances tecnológicos traen consigo día a día nuevas opciones terapéuticas dirigidas contra diversos blancos moleculares. Dentro del abanico de posibilidades, se encuentra el interferón alfa-2B, que en estudios *in vitro* ha demostrado la inhibición del crecimiento de las células meningoteliales anormales, permitiendo la estabilidad clínica en algunos¹⁴⁻¹⁶. Otras opciones de manejo son los inhibidores de los receptores de estrógenos, progestágenos y andrógenos, gracias a la sobreexpresión nuclear de algunos de estos elementos en los meningiomas⁸. Otras alternativas podrían ser los inhibidores de los receptores de la hormona de crecimiento, como el pegvisomant, que se encuentra en desarrollo preclínico^{17,18}. Entre las moléculas más estudiadas, está el bevacizumab, un antiangiogénico con el que se ha obtenido un adecuado control de la patología a largo plazo en breves series exploratorias.

De igual forma, los inhibidores reversibles del EGF (gefitinib, erlotinib), los inhibidores del TGF beta/SMAD y de la vía PLC-c1-PKC, que son claves en la proliferación celular de los meningiomas agresivos⁸.

Conclusiones

Los meningiomas de alto grado son tumores de difícil control a pesar de la cirugía y del uso de la radioterapia y quimioterapia convencional. Sin embargo, en el último quinquenio se ha abierto un sinnúmero de posibilidades terapéuticas en desarrollo, muchas de ellas favorecidas por informes recientes sobre el genotipo completo de estas neoplasias. Nuestro caso constituye la primera evidencia clínica de la utilidad del everolimus más el octreotide LAR en una mujer con un meningioma anaplásico recurrente.

Referencias

1. Modha A, Gutin PH. Diagnosis and treatment of atypical and anaplastic meningiomas: a review. *Neurosurgery*. 2005;57(3):538-50.
2. Hanft S, Canoll P, Bruce JN. A review of malignant meningiomas: diagnosis, characteristics, and treatment. *J Neurooncol*. 2010;99(3):433-43.
3. Norden AD, Drappatz J, Wen PY. Targeted drug therapy for meningiomas. *Neurosurg Focus*. 2007;23(4):E12.
4. Schulz C, Mathieu R, Kunz U, Mauer UM. Treatment of unresectable skull base meningiomas with somatostatin analogs. *Neurosurg Focus*. 2011;30(5):E11.
5. Brastianos PK, Horowitz PM, Santagata S, Jones RT, McKenna A, Getz G, et al. Genomic sequencing of meningiomas identifies oncogenic SMO and AKT1 mutations. *Nat Genet*. 2013;45(3):285-9.
6. Clark VE, Erson-Omay EZ, Serin A, Yin J, Cotney J, Ozduman K, et al. Genomic analysis of non-NF2 meningiomas reveals mutations in TRAF7, KLF4, AKT1 and SMO. *Science*. 2013;339(6123):1077-80.
7. Jhonson MD, O'Connell M, Vito F, Bacos RS. Increased STAT-3 and synchronous activation of Raf-1-MEK-1-MAPK, and phosphatidylinositol 3-Kinase-Akt-mTOR pathways in atypical and anaplastic meningiomas. *J Neurooncol*. 2009;92(2):129-36.
8. Wen PY, Quant E, Drappatz J, Beroukhi R, Norden AD. Medical therapies for meningiomas. *J Neurooncol*. 2010;99(3):365-78.
9. Johnson DR, Kimmel DW, Burch PA, Cascino TL, Giannini C, Wu W, et al. Phase II study of subcutaneous octreotide in adults with recurrent or progressive meningioma and meningeal hemangiopericytoma. *Neuro Oncol*. 2011;13(5):530-5.
10. Barlier A, Graillon T, Defilles C, Mohamend A, Saveanu A. 419PD STRONG Additive effect of everolimus and octreotide or pasireotide on meningioma cells in vitro: a new therapeutic strategy for these tumors. *Ann Oncol*. 2012;23(suppl 9):ix144-51.
11. Pachow D, Andrae N, Kliese N, Angenstein F, Stork O, Wilisch-Neumann A, et al. mTORC1 inhibitors suppress meningioma growth in mouse models. *Clin Cancer Res*. 2013;19(5):1180-9.
12. Lattuada D, Casnici C, Venuto A, Marelli O. The apoptotic effect of somatostatin analogue SMS 201-995 on human lymphocytes. *J Neuroimmunol*. 2002;133(1-2):211-6.
13. Durand A, Champier J, Jouvet A, Labrousse F, Honnorat J, Guyotat J, et al. Expression of c-Myc, neurofibromatosis Type 2, somatostatin receptor 2 and erb-B2 in human meningiomas: relation to grades or histotypes. *Clin Neuropathol*. 2008;27(5):334-45.
14. Lamar Z, Lesser GJ. Management of meningeal neoplasms: meningiomas and hemangiopericytomas. *Curr Treat Options Oncol*. 2011;12(3):230-9.
15. Koper JW, Zwarthoff EC, Hagemeyer A, Braakman R, Avezaat CJ, Bergström M, et al. Inhibition of the growth of cultured human meningioma cells by recombinant interferon-alpha. *Eur J Cancer*. 1991;27(4):416-9.
16. McCutcheon IE, Flyvbjerg A, Hill H, Li J, Bennett WF, Scarlett JA, et al. Antitumor activity of the growth hormone receptor antagonist pegvisomant against human meningiomas in nude mice. *J Neurosurg*. 2001;94(3):487-92.
17. Drake WM, Grossman AB, Hutson RK. Effect of treatment with pegvisomant on meningioma growth in vivo. *Eur J Endocrinol*. 2005;152(1):161-2.
18. Arena S, Barbieri F, Thellung S, Pirani P, Corsaro A, Villa V, et al. Expression of somatostatin receptor mRNA in human meningiomas and their implication in in vitro antiproliferative activity. *J Neurooncol*. 2004;66(1-2):155-66.
19. Shih K, Rosenblatt P, Chowdhary SA, Weir A, Shepard G, Shastri M, et al. Combination of bevacizumab and everolimus in patients with refractory, progressive intracranial meningioma: a phase II trial of the Sarah Cannon research institute. *Neuro-oncology*. 2012;14(suppl 6):vi101-5.
20. Chamberlain MC, Glantz MJ, Fadul CE. Recurrent meningioma: salvage therapy with long-acting somatostatin analogue. *Neurology*. 2007;69(10):969-73.
21. Klutmann S, Bohuslavizki KH, Brenner W, Behnke A, Tietje N, Kröger S, et al. Somatostatin receptor scintigraphy in post-surgical follow-up examinations of meningioma. *J Nucl Med*. 1998;39(11):1913-7.
22. De Jong M, Valkema R, Jamar F, Kvols LK, Kwekkeboom DJ, Breeman WA, et al. Somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy of tumors: preclinical and clinical findings. *Semin Nucl Med*. 2002;32(2):133-40.
23. Hanakita S, Koga T, Igaki H, Murakami N, Oya S, Shin M, et al. Role of Gamma Knife surgery for intracranial atypical (WHO Grade II) meningiomas. *J Neurosurg*. 2013;119(6):1410-4.
24. Hou J, Kshetry VR, Selman WR, Bambakidis NC. Peritumoral brain edema in intracranial meningiomas: the emergence of vascular endothelial growth factor-directed therapy. *Neurosurg Focus*. 2013;35(6):E2.
25. Wang S, Yang W, Deng J, Zhang J, Ma F, Wang J. Reduction in the recurrence of meningiomas by combining somatostatin receptor scintigraphy of (99m)Tc-HYNIC-octreotide SPECT/CT and radio guidance with a hand-held g-probe during surgery. *Nucl Med Commun*. 2013;34(3):249-53.
26. Bernal L, Cardona AF, Useche N, Bartels C, Bermúdez S, Jiménez E, et al. Terapia dirigida en meningiomas: genómica con nuevas perspectivas. *RedLANO e-Journal* 2013.
27. Moazzam AA, Wagle N, Zada G. Recent developments in chemotherapy for meningiomas: a review. *Neurosurg Focus*. 2013;35(6):E18.
28. Muhr C, Gudjonsson O, Lilja A, Hartman M, Zhang ZJ, Langstrom B. Meningioma treated with interferon-alpha, evaluated with [(111)c]-L-methionine positron emission tomography. *Clin Cancer Res*. 2001;7(8):2269-76.

Respuesta a vismodegib en un meduloblastoma recurrente

Response to vismodegib in recurrent medulloblastoma

► Laura Bernal¹, Nicolás Useche², Sonia Bermúdez², Andrés Felipe Cardona^{1,3}

¹ Clinical and Translational Oncology Group, Institute of Oncology, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

² Diagnostic Image Department, Neuro-Radiology Section, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

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

A 32 year-old female patient was seen in 2006 suffering from headaches, vertical diplopia and a gradually-developing unsteady gait. CT scan revealed a 40 x 40 mm intra-axial cerebellar mass affecting the vermis. She underwent gross total resection with histology being compatible with a primitive neuro-ectodermal pattern. The final report was consistent with a desmoplastic nodular medulloblastoma (WHO grade IV), 20% Ki67, with focal reactivity for synaptophysin, neurofilaments and CD99. Bone marrow biopsy and cerebrospinal fluid were negative. She received adjuvant craniospinal radiotherapy, followed by chemotherapy with cyclophosphamide, cisplatin, etoposide and vincristine which was well-tolerated. She was then closely followed-up for 5 years with no evidence of relapse until an MRI then identified a new lesion within the posterior fossa which was biopsied and confirmed recurrent disease. She was evaluated at MD Anderson Cancer Center (MDACC) and in conjunction with our oncology department we decided to treat her with induction chemotherapy involving cyclophosphamide, cisplatin and etoposide. After 6 cycles she underwent to intensified dose therapy (carboplatin, thiotepa and etoposide) achieving a complete response. Eleven-month postoperative MRI indicated tumour relapse which was confirmed by PET/CT whilst complimentary 14-month imaging revealed leptomeningeal infiltration (figure 1). This was initially treated with gamma-knife radiosurgery, followed by one dose of bevacizumab. She tested positive for SHH with PATCHed-1 activation by immunohistochemistry; after this result we switch to 150 mg/day vismodegib and the MRI revealed partial response after two months' treatment (figure 2). Her symptoms improved as well as her neurological exam.

Medulloblastomas (MB) are primary malignant embryonic tumours affecting the central nervous

system (CNS). They are the most common CNS tumour in the paediatric population, but are very rare in the adult population (0,5 per million reported incidence), accounting for less than 1% of primary brain tumours in young adults¹. Clinical features include truncal ataxia, gait disturbances and symptoms arising from increased intracranial pressure (headache, vomiting). Most originate within the posterior fossa, sometimes infiltrating across the ependymal lining into the brainstem or disseminating within central spinal fluid. Most information regarding its treatment is extrapolated from paediatric data or is based on retrospective reviews. Patients having recurrent disease after primary therapy have a particularly poor prognosis, mean survival rate (SR) being less than 6 months, 9% having a 2-year SR². Second line therapy is limited. Genome-wide sequencing has identified four distinct molecular subtypes: the wingless signalling (WNT) and sonic hedgehog pathway-activated groups (SHH), group 3 and group 4; SHH is the most common subtype, accounting for 60% to 80% of all adult MB. These medulloblastomas are often desmoplastic³.

The hedgehog signalling pathway is an embryonic signalling cascade which regulates stem cell differentiation; it is activated by transmembrane protein smoothed (SMO) signalling; the protein patched homologue 1 (PTCH1), sonic hedgehog receptor, suppresses hedgehog pathway activation by inhibiting SMO. SHH binding to PTCH1 results in inactivation of PTCH1, thereby limiting SMO inhibition and promoting pathway activation^{2,4,5}. Mutations resulting in SHH over-activation are thus critical in the pathogenesis of various malignancies, including MB, providing an opportunity for targeted therapy. Cyclopamine (Veratrum alkaloid) was the first agent discovered to be able to disrupt this pathway by binding to SMO^{6,7}, demonstrating *in vitro* and *in vivo* inhibition

of tumour growth. This finding triggered active research into developing other SMO inhibitors.

The first results in humans demonstrating a response to the SMO inhibitor (GDC-0449) were published in 2009; a phase I clinical trial reported an acceptable safety profile and encouraging anti-tumour activity in advanced basal cell carcinoma (BCC) and MB⁸. Rapid tumour regression was seen in metastatic MB². Such trials culminated in recent FDA approval of vismodegib for BCC in January 2012. Although trials are still ongoing, SMO inhibitors seem promising regarding MB. Phase II trial results evaluating vismodegib efficacy and safety in adult patients suffering recurrent or refractory MB medulloblastoma have been presented recently. Thirty-two patients having measureable disease were

treated with vismodegib. No response was observed in non-SHH tumours. Three out of twenty patients having SHH tumours had a sustained response (maintained for at least 8 weeks). Mean therapy duration was 2,76 months; some patients remained on treatment for up to 13 months. The most common toxicity was grade 3 decrease in lymphocytes, myalgia, seizures, back pain and syncope, presented by 4 patients during a first course and 3 patients during a second one. One patient experienced a grade 4 thromboembolic event. These results demonstrated vismodegib activity and security concerning recurrent or refractory SHH subtype medulloblastoma⁹. At least 7 additional SMO antagonists are currently being developed in various stages of clinical trial¹⁰.

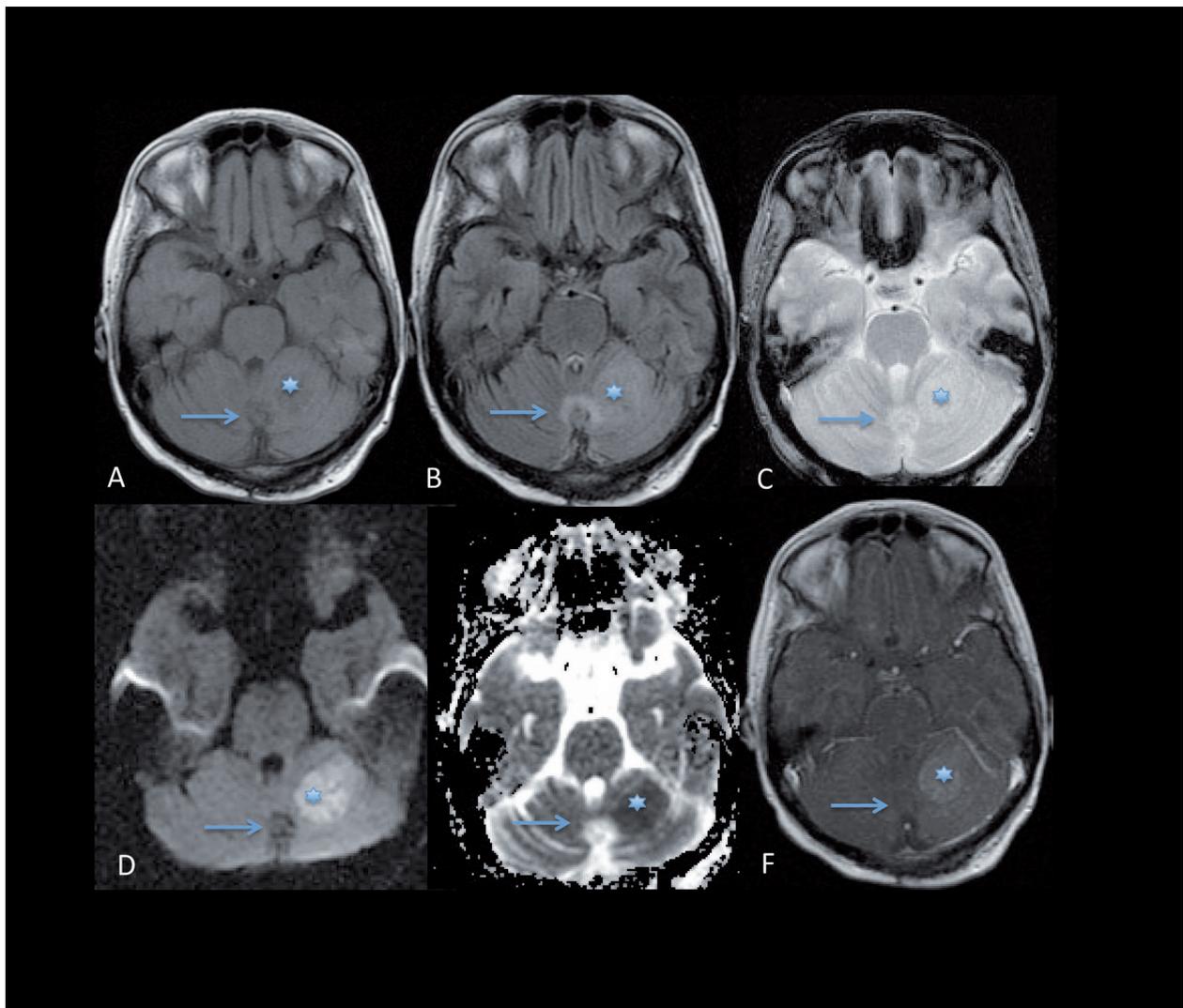


Figure 1. Simple and contrast magnetic resonance of the brain at the moment of relapse (2011).

A. T1W B. FLAIR C. GRE T2 D. DWI E. ADC F. T1W contrast

Axial cross-sections showing post-surgery encephalomalacia and gliosis in the vermis (arrow) and left cerebellum nodular lesion, revealed with contrast, without bleeding and with restriction of diffusion, showing tumour recurrence (*).

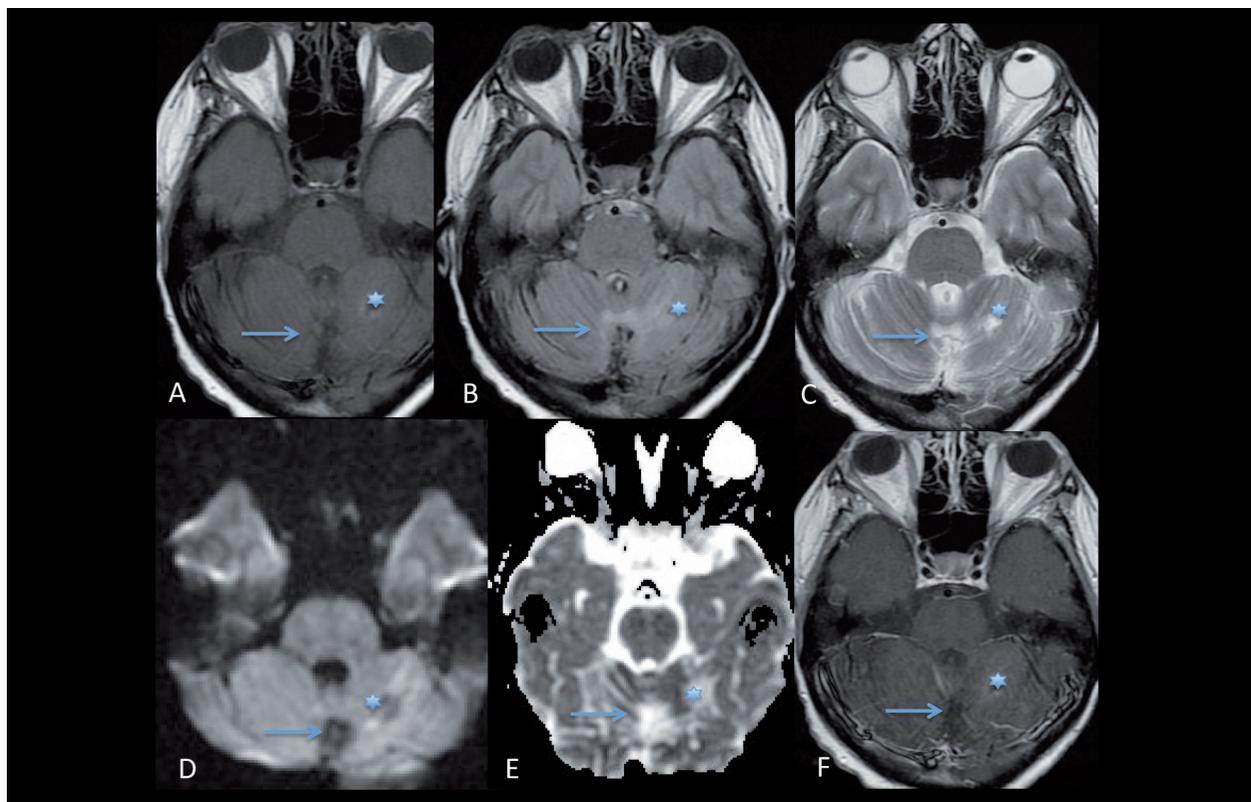


Figure 2. Simple and contrast magnetic resonance of the brain 6 months after high dose chemotherapy plus peripheral blood stem cell rescue (2012).

A. T1W B. FLAIR C. T2W D. DWI E. ADC F. T1W contrast

Axial cross-sections showing post-surgery encephalomalacy and gliosis in the vermis (arrow) and in the left cerebellar hemisphere showing evidence of nodular lesion, without signs of residual tumour (*).

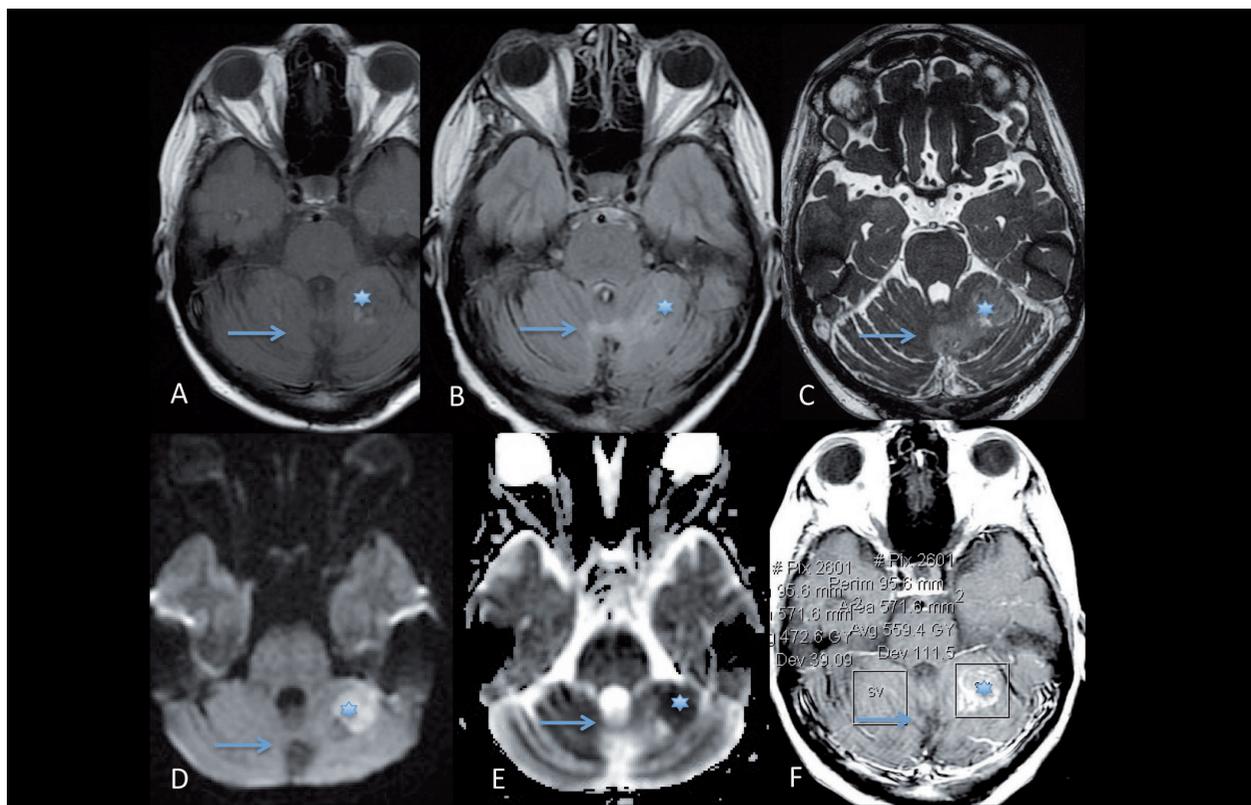


Figure 3. Simple and contrast magnetic resonance of the brain following stem cell transplantation showing focal relapse (treated with radiosurgery).

A. T1W B. FLAIR C. T2W D. DWI E. ADC F. T1W contrast

Axial cross-sections showing post-surgery encephalomalacy and gliosis in the vermis (arrow) and signs of a fresh tumour relapse in the left cerebellar hemisphere (*).

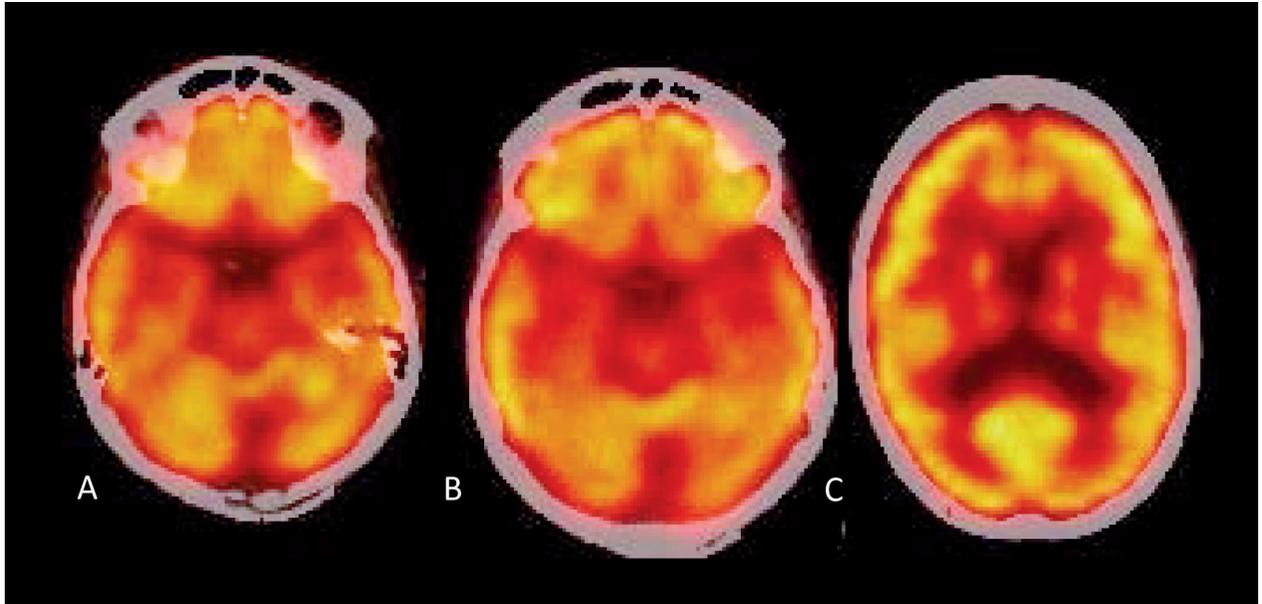


Figure 4. FDG/PET 9 months after stem cell transplantation showing a focal tumour relapse (treated with radiosurgery).
A, B, C. PET post-transplant with signs of hyper-metabolic lesion corresponding to tumour relapse.

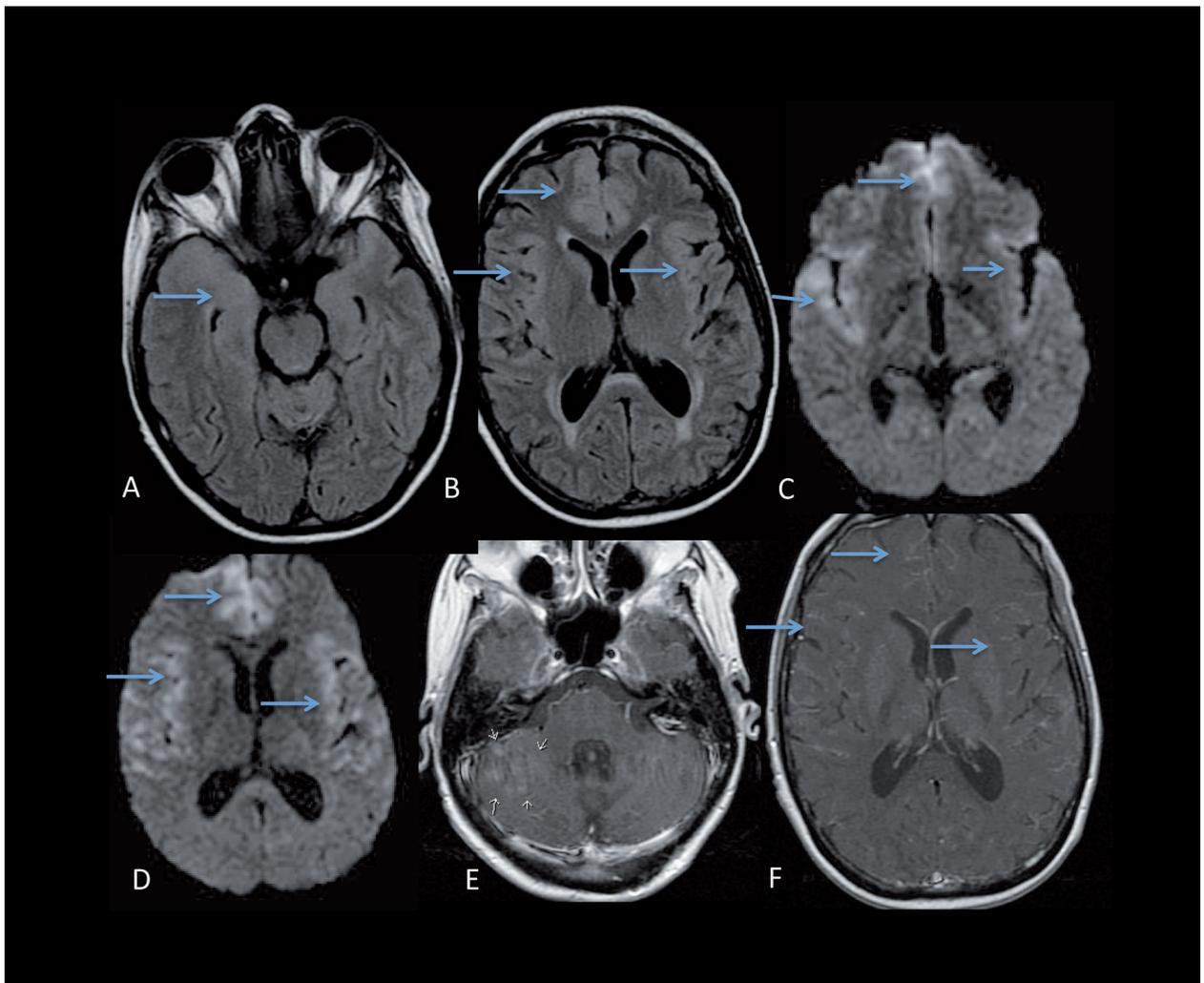


Figure 5. Simple and contrast magnetic resonance of the brain 4 months after radiosurgery, showing leptomeningeal metastatic lesions.
A. FLAIR B. FLAIR C. DWI D. DWI E. T1W contrast F. T1W contrast
Axial cross-sections showing areas of signal alteration, with áreas of altered difusión similar to that observed in the initial relapse done with contrast (arrow).

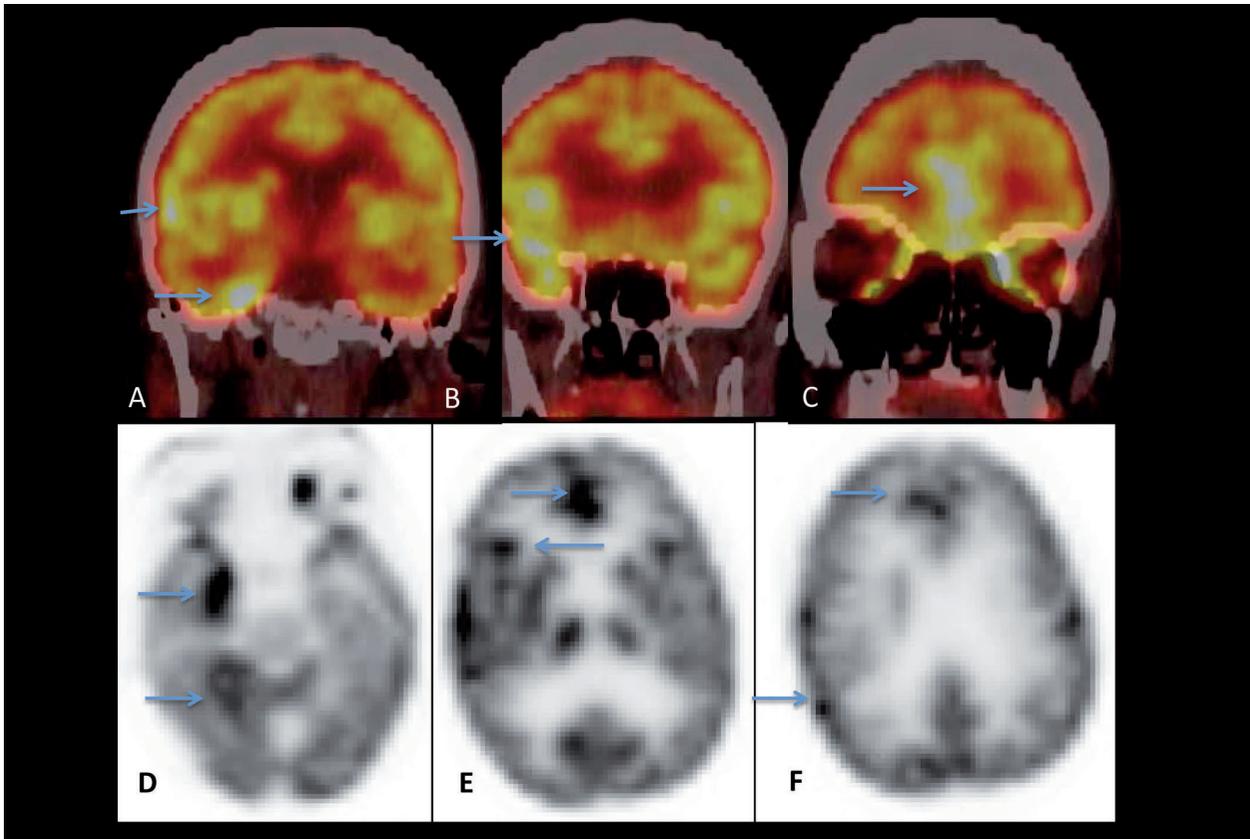


Figure 6. PET-FDG post-radiosurgery with metastatic lesions. Coronal and axial cross-sections showing areas of increased metabolism (arrows) consistent with leptomeningeal dissemination.

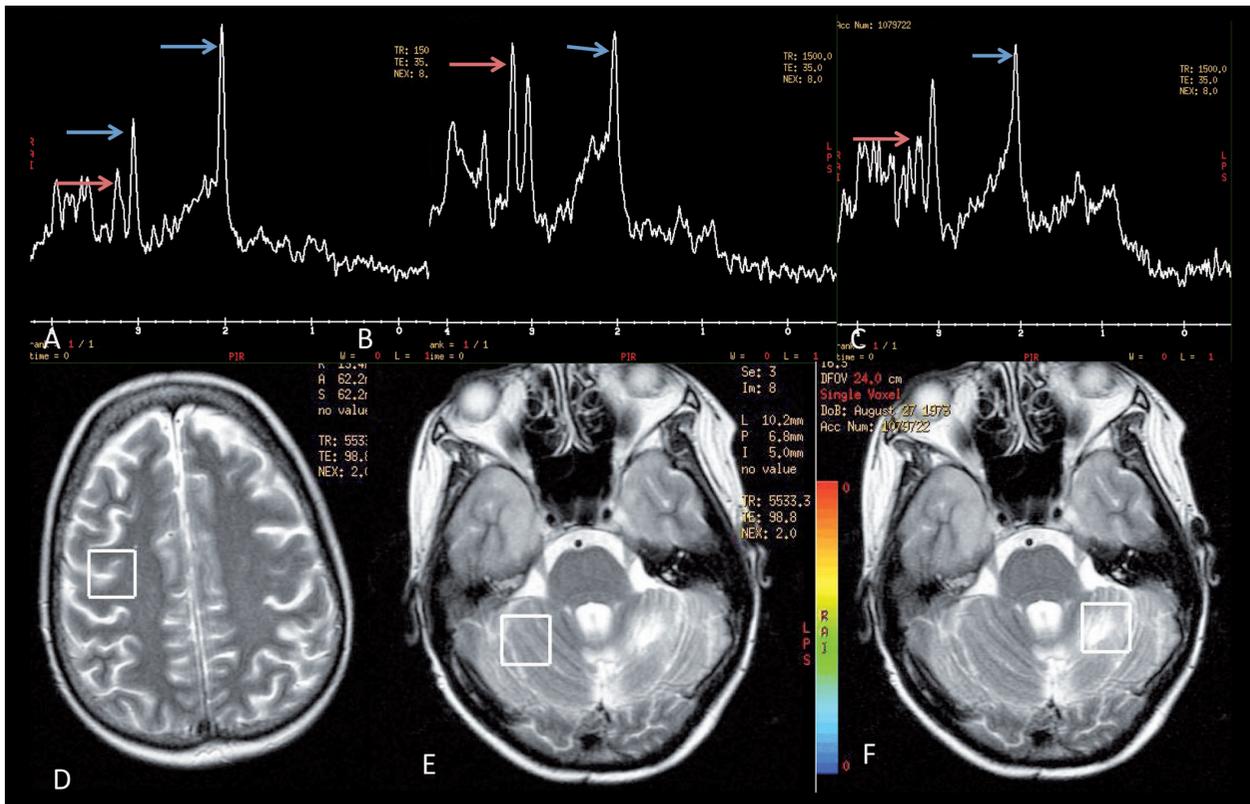


Figure 7. MR spectroscopy showing the respective choline (Cho), creatine (Cr) and N acetyl aspartate (NAA) peaks in D, E and F (where voxels were taken) and in A, B and C. A and D show normal tissue with high NAA peak (blue arrow) and the expected height for Cho (red arrow) and Cr peaks. B and E show high Cho peak and a drop in NAA showing tumour tissue. C and F show a drop in both peaks, probably due to post-treatment changes.

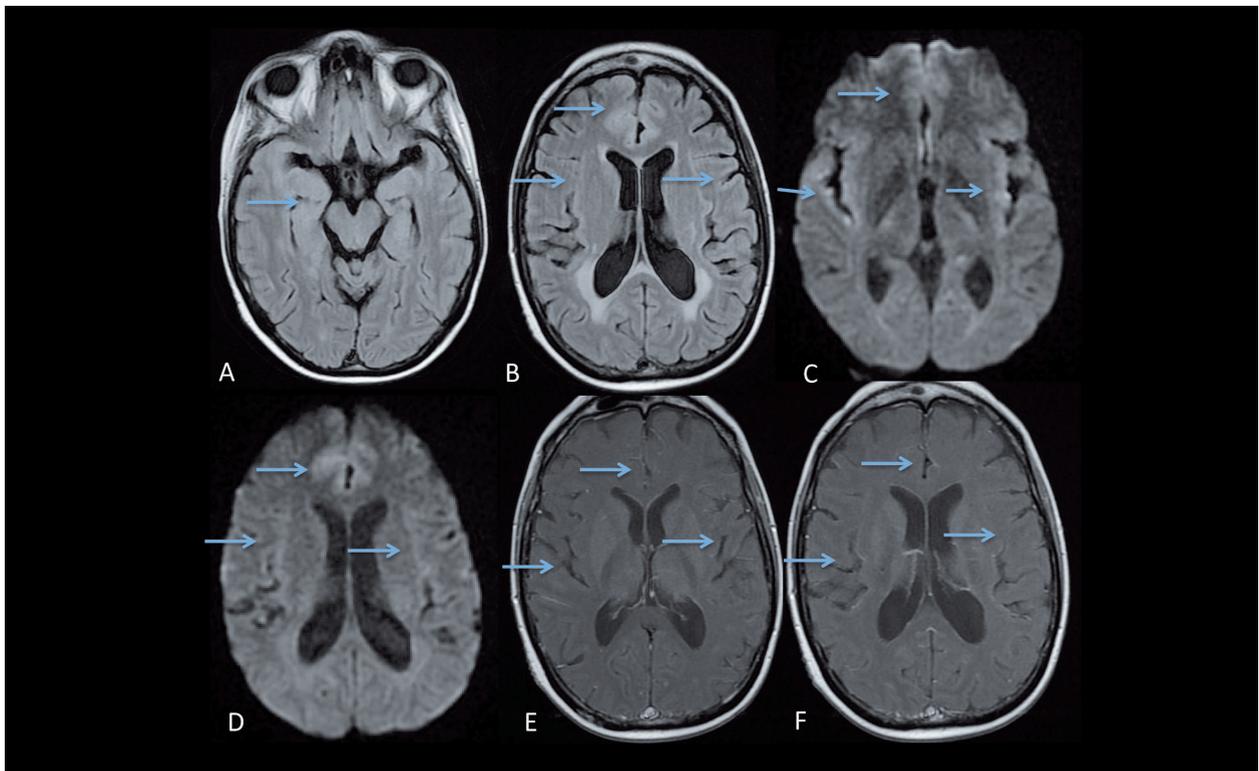


Figure 8. Simple and contrast MR of the brain 4 weeks after starting vismodegib.

A. FLAIR B. FLAIR C. DWI D. DWI E. T1W contrast F. T1W contrast

Axial cross-sections showing reduced size of areas of signal alteration, with reduced alteration regarding (almost complete) disappearance of diffusion done with contrast (arrows).

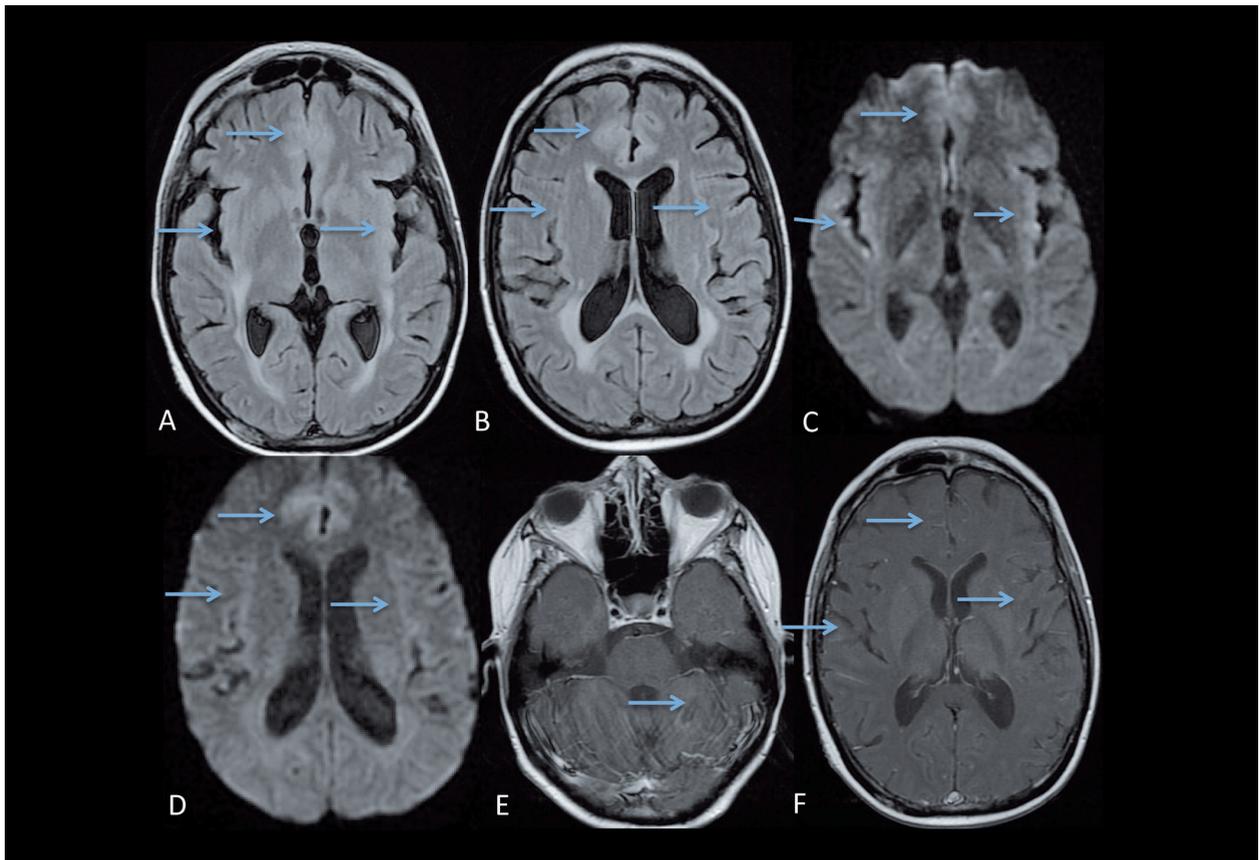


Figure 9. Simple and contrast MR of the brain 10 weeks after starting vismodegib.

A. FLAIR B. FLAIR C. DWI D. DWI E. T1W contrast F. T1W contrast

Axial cross-sections showing the almost complete disappearance of areas of signal alteration, with reduced alteration in diffusion and the absence of enhancement with contrast in tumor bed and lesions having a metastatic appearance (arrows).

References

1. Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro Oncol.* 2012;14 Suppl 5:v1-49.
2. Rudin CM, Hann CL, Laterra J, Yauch RL, Callahan CA, Fu L, et al. Treatment of medulloblastoma with hedgehog pathway inhibitor GDC-0449. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1173-8.
3. Shonka N, Brandes A, De Groot JF. Adult medulloblastoma, from spongioblastoma cerebelli to the present day: a review of treatment and the integration of molecular markers. *Oncology (Williston Park).* 2012;26(11):1083-91.
4. Atwood SX, Chang AL, Oro AE. Hedgehog pathway inhibition and the race against tumor evolution. *J Cell Biol.* 2012;199(2):193-7.
5. Watson S, Serrate C, Vignot S. Voie de signalisation Sonic Hedgehog : du développement embryonnaire aux thérapies moléculaires ciblées. *Bulletin du Cancer.* 2010;97(12):1477-83.
6. Ruch JM, Kim EJ. Hedgehog signaling pathway and cancer therapeutics: progress to date. *Drugs.* 2013;73(7):613-23.
7. Chen JK, Taipale J, Cooper MK, Beachy PA. Inhibition of Hedgehog signaling by direct binding of cyclopamine to Smoothened. *Genes Dev.* 2002;16(21):2743-8.
8. LoRusso PM, Rudin CM, Reddy JC, Tibes R, Weiss GJ, Borad MJ, et al. Phase I trial of hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449) in patients with refractory, locally advanced or metastatic solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2011;17(8):2502-11.
9. Gajjar AJ, Amar J. A prospective phase II study to determine the efficacy of GDC 0449 (vismodegib) in adults with recurrent medulloblastoma (MB): A Pediatric Brain Tumor Consortium study (PBTC 25B). *J Clin Oncol.* 2013; suppl: abstr 2035.
10. Weiss GJ, Korn RL. Metastatic basal cell carcinoma in the era of hedgehog signaling pathway inhibitors. *Cancer.* 2012;118(21):5310-9.

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

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

Artículos de revisión

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

- Resumen: máximo 250 palabras, no estructurado.
- Introducción: debe establecer el propósito y fundamento de la revisión. Se recomienda incluir un párrafo independiente que describa los procedimientos para la búsqueda y los criterios de selección de la información.
- Desarrollo de tema: debe incluir un análisis crítico de la literatura y datos propios de los autores. En lo posible, se sugiere contemplar al menos dos referencias locales o regionales, obtenidas en índices internacionales, como Lilacs. El manuscrito tendrá que incluir tablas, esquemas y figuras que lo hagan ágil, ofreciendo una

comprensión rápida de su contenido. El desarrollo del tema se puede estructurar en capítulos de acuerdo con la temática establecida y estos, a su vez, pueden organizarse mediante subtítulos. Tal organización debe seguir una frecuencia lógica.

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

Casos clínicos

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

Imágenes en hematología y oncología

Debe incluir un comentario corto que resalte la importancia del tema ilustrado, extremando la nitidez de los hallazgos reportados señalándolos con símbolos. Intente no realizar montajes ni hacer

leyendas incorporadas. Estas deben presentarse en una hoja aparte y ser explicativas, para no tener que recurrir al texto.

Cartas al editor

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

Referencias (para todas las categorías de publicación)

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

Calidad de Vida para el paciente Oncológico

Línea de Soporte MSD Oncología

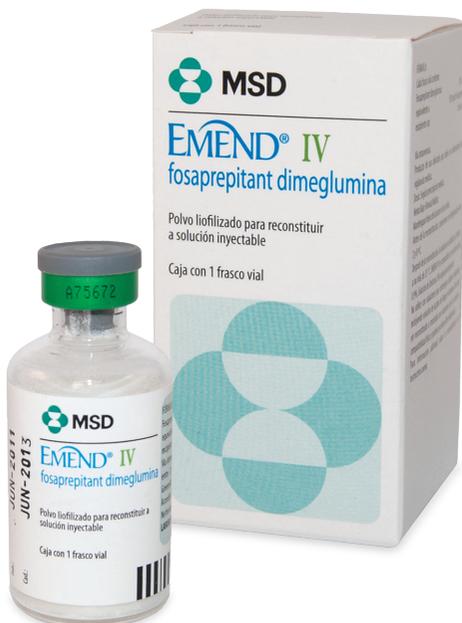
EMEND®
(aprepitant, MSD)

Registro Sanitario INVIMA 2004 M-0003636



EMEND® IV
(fosaprepitant dimeglumina, MSD)

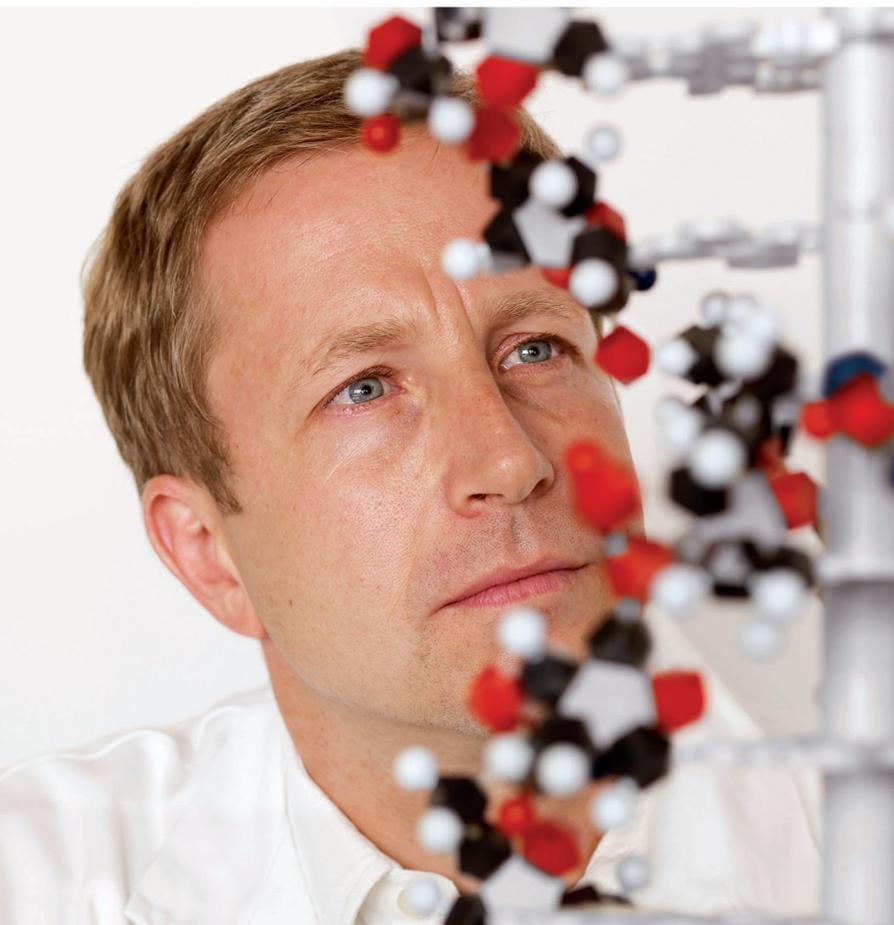
Registro Sanitario INVIMA 2011M-0012508



Onicit®
palonosetrón

Registro Sanitario INVIMA 2006 M-0005887





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

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 bilirrubina >1 x LSN debido al riesgo aumentado de muerte relacionada con toxicidad y neutropenia.

INDICACIONES Y USO

Ixempra® 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. Ixempra® 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.
- Ixempra® en combinación con capecitabina está contraindicado en pacientes con AST o ALT >2,5 x LSN o bilirrubina >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 Ixempra®.
- Mielosupresión: Se manifiesta principalmente como neutropenia. Se recomienda realizar recuentos de células sanguíneas periféricas frecuentes para todos los pacientes que reciben Ixempra® y ajustar la dosis cuando sea apropiado.
- Los pacientes tratados con Ixempra® como monoterapia deben recibir una dosis reducida dependiendo del grado de insuficiencia hepática. No se recomienda el uso de Ixempra® en pacientes con AST o ALT >10 x LSN o bilirrubina >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 Ixempra® y deben ser observados para detectar reacciones de hipersensibilidad.
- Ixempra® puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Se debe advertir a las mujeres que no queden embarazadas mientras reciben Ixempra®.
- 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 Ixempra®.
- Dado que Ixempra® 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 eritrodismesestesia 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 Ixempra®.

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 Ixempra® 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. Ixabepilone: a new treatment option for the management of taxane-resistant metastatic breast cancer. Cancer Management and Research 2009;1:69-77

** Cáncer de Mama Metastásico

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

- 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*.
- 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.
- 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.
- 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.

