

REVISTA COLOMBIANA DE
HEMATOLOGÍA
Y ONCOLOGÍA



ACHO

REVISTA COLOMBIANA DE
HEMATOLOGÍA
Y ONCOLOGÍA



ACHO



REVISTA COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

ENERO - JUNIO DE 2020 • VOLUMEN 7 • NÚMERO 1 [Publicación oficial de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología]

Miembros de la Junta Directiva ACHO 2019 - 2021

Presidente

Virginia Abello

Vicepresidente

Vanessa Ospina

Tesorero

Javier Godoy

Secretario

Jaime González

Vocales

Javier Segovia
Humberto Martínez
Carlos Vargas
Mario Quintero

Invitados

Bonell Patiño
Henry Idrobo
Andrés Yepes
Diego Lopera

ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

Cra. 7A N° 123-25 Oficina 3C
Bogotá, D.C., Colombia
Tel.: (571) 745 0664

Encuentre más información sobre
los temas publicados en este número en:

www.acho.com.co

Fecha de disponibilidad en línea:
17 de febrero de 2020

Contáctenos para inquietudes y sugerencias en:
revista@acho.com.co

EDITOR EN JEFE

Pedro Luis Ramos Guette, MD, Esp., MSc
Oncocare
Bogotá, Colombia

MIEMBROS DEL COMITÉ EDITORIAL

Adriana Linares Ballesteros, MD, Esp.
Universidad Nacional de Colombia
Bogotá, Colombia

Andrés Ávila Garavito, MD, Esp.
Clínica Astorga
Medellín, Colombia

Andrés Yepes Pérez, MD, Esp., MSc
Clínica Vida
Medellín, Colombia

Javier Ignacio Godoy Barbosa, MD, Esp.
Universidad Militar Nueva Granada
Bogotá, Colombia

Milton Lombana, MD, Esp.
Clínica de Occidente
Cali, Colombia

Marcela Urrego Meléndez, MD, Esp., MSc
Centro Médico Imbanaco
Cali, Colombia

Rolando Humberto Martínez Cordero, MD, Esp.
Instituto Nacional de Cancerología
Bogotá, Colombia

EDITORES ASOCIADOS

Jesús Solier Insuasty Enríquez, MD, Esp.
Universidad Industrial de Santander
Bucaramanga, Colombia
Milton Alberto Lombana Quiñónez, MD, Esp.
Centro Médico Imbanaco
Cali, Colombia

Ricardo Elías Bruges Maya, MD, Esp.
Instituto Nacional de Cancerología
Bogotá, Colombia

William Armando Mantilla Durán, MD, Esp.
Fundación Cardioinfantil
Bogotá, Colombia

Álvaro Jaime Guerrero Villota, MD, Esp.
Universidad Libre de Cali
Cali, Colombia

Producción editorial, prerensa e impresión

legis | Comunicación
Gráfica

www.comunicaciongraficalegis.com

Teléfono: (571) 4255255, ext.: 1516
Av. calle 26 N° 82-70
Bogotá, D.C. - Colombia

ana.castillo@legis.com.co
Cel.: 3112862706

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 acorde con las indicaciones dadas para cada artículo, so pena de sanciones establecidas en las leyes locales e internacionales, por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la reprografía y el tratamiento informático, y la distribución de ejemplares mediante alquiler o préstamo público.

REVISTA COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

[Publicación oficial de la ACHO] ENERO - JUNIO DE 2020 • VOLUMEN 7 • NÚMERO 1

EDITORIAL

- 8** Intensidad de dosis relativa de quimioterapia en cáncer
Pedro Ramos, MD, MSc

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 11** Intensidad de dosis relativa de la quimioterapia neoadyuvante en pacientes ancianas con cáncer de mama
Tomás Sánchez Villegas, Jesús Sánchez
- 18** Desenlaces clínicos de una cohorte de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado manejadas con terapia hormonal adyuvante en el Instituto Nacional de Cancerología (INC)
Diego Lizarazo, Jesús O. Sánchez, Sandra Díaz
- 26** Daratumumab en el manejo del mieloma múltiple refractario o recidivante: metaanálisis en red
Andrés Jagua Gualdrón, Manuel Fernando Pineda
- 34** Quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, basada en el esquema ciclofosfamida, doxorubicina, taxanos con y sin trastuzumab, de acuerdo con la sobreexpresión de HER2
Jesús Sánchez, Sandra Díaz, Luis Guzmán, Diego González, Alicia Quiroga Echeverri, David López
- 43** Relación neutrófilos-linfocitos en tumores sólidos
Jorge I. López, Giovanni M. Caicedo, Margarita Velasco, Lisbeth P. Ramírez, Luis F. Cárdenas, Juan M. Herrera, Eliana Ocampo-Toro, Álvaro J. Guerrero
- 51** Trombocitosis en tumores sólidos
Jorge I. López, Giovanni M. Caicedo, Luis F. Cárdenas, Juan M. Herrera, Lisbeth P. Ramírez, Eliana Ocampo-Toro, Margarita Velasco, Álvaro J. Guerrero

CASOS CLÍNICOS

- 59** Glioma pontino intrínseco difuso: paralelo entre el niño y el adulto
Magda A. Calderón
- 63** Inhibidor de punto de control inmunitario en melanoma pediátrico. Reporte de caso
Magda A. Calderón

IMÁGENES EN HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

- 66** Enfermedad de Castleman retroperitoneal: a propósito de un caso
Rafael Pila Pérez, Pedro Rosales Torres, Rafael Pila Peláez, Jaider Luis Saurith Monterrosa

72 INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

REVISTA COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

[Official publication of ACHO] JANUARY - JUNE 2020 • VOLUME 7 • NUMBER 1

EDITORIAL

- 8** Relative dose intensity (RDI) in patients with cancer treated with chemotherapy
Pedro Ramos, MD, MSc

ORIGINAL ARTICLES

- 11** Relative dose intensity of the neoadjuvant chemotherapy in elderly patients with breast cancer
Tomás Sánchez Villegas, Jesús Sánchez
- 18** Clinical results of patients with locally advanced breast cancer managed with neoadjuvant chemotherapy and received adjuvant hormonal therapy at the National Cancer Institute (INC)
Diego Lizarazo, Jesús O. Sánchez, Sandra Díaz
- 26** Daratumumab for refractory or relapsed multiple myeloma: meta-analysis in red
Andrés Jagua Gualdrón, Manuel Fernando Pineda
- 34** Neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer locally advanced, treated with doxorubicin and cyclophosphamide and taxanes with or without trastuzumab
Jesús Sánchez, Sandra Díaz, Luis Guzmán, Diego González, Alicia Quiroga Echeverri, David López
- 43** Relation neutrophils-lymphocytes in solid tumors
Jorge I. López, Giovanni M. Caicedo, Margarita Velasco, Lisbeth P. Ramírez, Luis F. Cárdenas, Juan M. Herrera, Eliana Ocampo-Toro, Álvaro J. Guerrero
- 51** Thrombocytosis in solid tumors
Jorge I. López, Giovanni M. Caicedo, Luis F. Cárdenas, Juan M. Herrera, Lisbeth P. Ramírez, Eliana Ocampo-Toro, Margarita Velasco, Álvaro J. Guerrero

CLINIC CASES

- 59** Diffuse intrinsic pontine glioma: parallel between the child and the adult
Magda A. Calderón
- 63** Immune checkpoint inhibitor in pediatric melanoma. Case report
Magda A. Calderón

IMAGES IN HEMATOLOGY AND ONCOLOGY

- 66** Retroperitoneal Castleman's disease: about a case
Rafael Pila Pérez, Pedro Rosales Torres, Rafael Pila Peláez, Jaider Luis Saurith Monterrosa

72 INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Intensidad de dosis relativa en pacientes con cáncer tratados con quimioterapia

Relative dose intensity (RDI) in patients with cancer treated with chemotherapy

▶ Pedro Ramos, MD, MSc¹

¹ Medicina interna, oncología, epidemiología. Clínica Oncocare.

Las intensidades de dosis relativas (IDR) en pacientes con cáncer en tratamiento quimioterápico idealmente deben ser del 100%; la IDR mayor del 85% es aceptable y no afectaría los desenlaces duros, como supervivencia global y libre de enfermedad.

En diferentes estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos, se ha observado un aumento lineal de la citotoxicidad en función de la dosis administrada, a la vez que disminuye la probabilidad de aparición de tumores resistentes¹.

Un parámetro considerado de utilidad en la predicción de la efectividad en un tratamiento citostático es la intensidad de dosis (ID)¹⁻³ tanto en cáncer de mama como en otro tipo de tumores⁴⁻⁸. La ID se define como la cantidad de citostático administrado por superficie corporal (SC) y por unidad de tiempo (mg/m²/semana)^{4,8}.

Algunos estudios indican que obtener una intensidad de dosis relativa igual o superior al 85% de la programada es un factor predictivo positivo para la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad tanto en quimioterapia adyuvante como en el tratamiento de cáncer de mama metastásico^{4,9,10}.

Por el contrario, la disminución en la IDR por debajo del 85% de la programada, independientemente

de la causa, puede considerarse como un factor predictivo negativo clínicamente relevante en la evolución de la enfermedad¹¹⁻¹³. En este sentido, se estima que más del 60% de las pacientes que reciben quimioterapia como tratamiento adyuvante para el cáncer de mama experimentan reducciones en la ID programada. Concretamente entre un 21% y un 30% de las pacientes recibe menos del 85% en algunos de los protocolos más frecuentes^{2,12}.

Entre las causas, la neutropenia es uno de los principales efectos adversos responsables de la reducción en la IDR, apareciendo en un 29% de las pacientes bajo tratamiento quimioterápico adyuvante. El 11% de las pacientes que padecen neutropenia reciben menos del 85% de la IDR programada.

El retraso en la administración del ciclo quimioterápico igual o superior a siete días es el procedimiento más frecuentemente utilizado para minimizar la toxicidad; otra opción es la reducción de dosis del citostático, que también tiene repercusión sobre la IDR final¹²⁻¹⁴.

El aumento progresivo de la edad de las pacientes afecta la IDR recibida por las toxicidades mayores que obligan a disminuir dosis o prolongar los intervalos de tratamiento, situación que puede mitigarse mejorando las terapias de soporte.

Recibido: 14 de julio de 2017; **aceptado:** 30 de agosto de 2017

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Pedro Ramos, clínica Oncocare. Avenida carrera 20 # 80-91.
Teléfonos: 313 424 7611, (+57) (1) 621 8638. **Correo electrónico:** pramos152@yahoo.com

La valoración geriátrica integral (VGI) es un proceso diagnóstico global, diseñado para identificar los problemas clínicos, funcionales, psíquicos y sociales que presenta el paciente geriátrico, de uso rutinario en geriatría, pero no es usada por los oncólogos en la práctica clínica rutinaria.

Debido a que la VGI conlleva una evaluación que abarca una cantidad de tiempo prolongada, se ha buscado la aplicación de una herramienta que incorpore factores geriátricos y oncológicos de vulnerabilidad para desarrollar toxicidad relacionada con el tratamiento con quimioterapia que sea más práctica. Este instrumento podría ayudar al médico y al paciente a tomar decisiones para el tratamiento con base en el peso del riesgo y beneficio de este a fin de evitar el riesgo de desarrollo de la toxicidad por quimioterapia. El modelo consiste en 11 variables prequimioterapia que incluyen preguntas de evaluación geriátrica, valores de laboratorio, características del tumor, tratamiento planeado y edad¹⁵.

Otro factor es el número de combinaciones citostáticas recibidas previamente por la paciente que afectan su reserva medular.

El concepto de intensidad de dosis, aplicado a los tratamientos quimioterápicos que reciben en la práctica diaria nuestros pacientes, es un indicador específico que nos permitirá cuantificar la calidad de atención en salud y valorar la necesidad de posibles medidas concomitantes y de planificación en los esquemas quimioterapéuticos. La finalidad sería afectar en la menor medida posible la intensidad de dosis recibida, teniendo en cuenta así los diferentes factores que pueden influir en ella, como la reducción de dosis de la quimioterapia por toxicidad, factor

que más contribuye en la reducción de la IDR a nivel internacional; en nuestro medio es más frecuente la prolongación en el tiempo de aplicación, más por temas administrativos de autorización de las entidades promotoras de salud (EPS). La supervisión de la dosis que realmente se les administra a los pacientes, junto con las medidas concomitantes para favorecer su administración, es una tarea multidisciplinaria, en la cual es clave concientizar a las EPS de esta problemática, que los organismos de control sean más vigilantes de esta situación y se tomen los correctivos de forma integral, lo cual tendrá como objetivo principal la mejora de la efectividad del tratamiento quimioterápico del cáncer, impactando los desenlaces importantes, como la supervivencia global y libre de enfermedad^{16,17}.

En el estudio de Sánchez y colaboradores publicado en esta edición, se muestra el impacto en nuestro medio de la disminución de la intensidad de dosis en pacientes ancianas; se evidencia una alta frecuencia de pacientes que reciben intensidad de dosis subóptima menor al 85% y unas respuestas patológicas completas a la neoadyuvancia en cáncer de mama menor que la observada en estudios internacionales y locales. Un 38,8% de las pacientes tuvieron una intensidad de dosis $\geq 85\%$. La tasa de respuesta patológica completa global fue de un 16,39%. La respuesta patológica completa en pacientes con sobreexpresión del HER2 fue del 23,5%, en triple negativo fue del 23% y luminal, del 11,36%. Se requieren seguimientos más prolongados para ver el impacto en la supervivencia global y libre de enfermedad, ya que las respuestas patológicas son un predictor de la supervivencia.

Referencias

1. Budman DR, Berry DA, Cirincione CT, Henderson IC, Wood WC, Weiss RB, et al. Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. The Cancer and Leukemia Group B. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(16):1205-11.
2. Chang J. Chemotherapy dose reduction and delay in clinical practice. Evaluating the risk to patient outcome in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Eur J Cancer.* 2000;36 Suppl 1:S11-4.
3. Wood WC, Budman DR, Korzum AH, Cooper MR, Younger J, Hart RD, et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. *N Engl J Med.* 1994;330(18):1253-9.
4. Hryniuk W, Bush H. The importance of dose intensity in chemotherapy of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1984;2(11):1281-8.
5. Hryniuk W, Frei E 3rd, Wright FA. A single scale for comparing dose-intensity of all chemotherapy regimens in breast cancer: summation dose-intensity. *J Clin Oncol.* 1998;16(9):3137-47.
6. Hryniuk W, Levine MN. Analysis of dose intensity for adjuvant chemotherapy trials in stage II breast cancer. *J Clin Oncol.* 1986;4(8):1162-70.
7. Berg J. Dose intensity in patients with metastatic breast cancer--time for novel thoughts? *Ann Oncol.* 1997;8(2):109-10.

8. Hryniuk W, Goodyear M. The calculation of received dose intensity. *J Clin Oncol*. 1990;8:1935-37.
9. Hamilton A, Hortobagyi G. Chemotherapy: what progress in the last 5 years? *J Clin Oncol*. 2005;23(8):1760-75.
10. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med*. 1995;332(14):901-6.
11. Berry DA, Budman DR. Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(16):1425A-1425.
12. Shayne M, Crawford J, Dale DC, CulaKova E, Lyman GH; ANC Study Group. Predictors of reduced dose intensity in patients with early-stage breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;100(3):255-62.
13. Lyman GH, Dale DC, Crawford J. Incidence and predictors of low dose-intensity in adjuvant breast cancer chemotherapy: a nationwide study of community practices. *J Clin Oncol*. 2003;21(24):4524-31.
14. Piccart MJ, Biganzoli L, Di Leo A. The impact of chemotherapy dose density and dose intensity on breast cancer outcome: what have we learned? *Eur J Cancer*. 2000;36 Suppl 1:S4-10.
15. Hurria A, Mohile S, Gajra A, Klepin H, Muss H, Chapman A, et al. Validation of a prediction tool for chemotherapy toxicity in older adults with cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(20):2366-71.
16. Pérez J, Cholvi M, Almela M, Borrás C, Almenar D, Jiménez N. Análisis de la intensidad de dosis y la adhesión de los esquemas de quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama. *Atención Farmacéutica*. 2000;2:211-8.
17. Ziegler J, Citron M. Dose-dense adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Cancer Nurs*. 2006;29(4):266-72.

Intensidad de dosis relativa de la quimioterapia neoadyuvante en pacientes ancianas con cáncer de mama

Relative dose intensity of the neoadjuvant chemotherapy in elderly patients with breast cancer

► Tomás Sánchez Villegas¹, Jesús Sánchez²

¹ Internista, oncólogo clínico. Clínica Vida (Medellín, Colombia).

² Internista, oncólogo clínico. Magister en epidemiología clínica. Instituto Nacional de Cancerología (Bogotá, D.C., Colombia).

Resumen

Antecedentes: el cáncer de mama es de los tumores malignos más frecuentes en el mundo. En la población mayor de 65 años se aglomeran la mayoría de las muertes y de supervivientes por esta enfermedad.

Objetivos: describir la intensidad de dosis de la quimioterapia neoadyuvante en ancianas, los factores que la modifican o las consecuencias de alcanzar una intensidad de dosis subóptima.

Materiales y métodos: se realizó un estudio observacional descriptivo retrospectivo. El objetivo principal fue describir la intensidad de dosis relativa de la quimioterapia neoadyuvante en pacientes mayores de 65 años con cáncer mamario del Instituto Nacional de Cancerología que recibieron quimioterapia neoadyuvante entre agosto de 2013 y septiembre de 2015 mediante la revisión de historias clínicas. Se estimó la intensidad de dosis sumatoria de la quimioterapia con base en la fórmula de Hryniuk. Se hizo un análisis *exploratory* bivariado para evaluar factores asociados a la intensidad de dosis.

Resultados: entre agosto de 2013 y septiembre de 2015 se presentaron 72 pacientes que cumplían los criterios de inclusión y exclusión. El 44,4% se presentaron en estadio IIIB. El esquema de quimioterapia más utilizado fue el AC-T con un 45,8%, un 38,8% de las pacientes tuvieron una intensidad de dosis $\geq 85\%$. La tasa de respuesta patológica completa global fue de un 16,39%. La respuesta patológica completa fue más alta en pacientes con sobreexpresión HER2 23,5%, en triple negativo fue del 23% y luminal del 11,36%.

Conclusión: en este estudio se mostró que las ancianas reciben con frecuencia una intensidad de dosis de la quimioterapia neoadyuvante subóptima. Adicionalmente, se observó una tendencia a que las ancianas con intensidad de dosis baja mostraran disminución en la respuesta patológica completa, en especial los tumores más sensibles a la quimioterapia citotóxica.

Palabras clave: neoplasias de la mama, quimioterapia, terapia neoadyuvante, anciano.

Summary

Background: Breast cancer is the most frequent malignant tumor in the world. People older than 65 years represent a group, which gathers most of the deaths and survivors of this disease. It has been published previously that elderly people often receive a suboptimal cancer treatment.

Objective: Describe dose intensity of the neoadjuvant chemotherapy in the elderly people, the factors that modify this parameter or the consequences of having suboptimal dose intensity.

Methods: This is an observational study descriptive retrospective of breast cancer patients older than 65 years old that received neoadjuvant chemotherapy in the Instituto Nacional de Cancerología between 2013 and 2015. We did a medical record review and estimated the summation dose intensity with the previously published Hryniuk's formula. We also did an exploratory bivariate analysis to find conditions that could modify the dose intensity value.

Results: Between august of 2013 and september of 2015, 72 patients were included. 44.4% of the patients presented in stage IIIB. The most frequent used chemotherapy scheme was AC-T in 45.8% of cases. El 38.8% reached the threshold of 85% or more. The global pathological complete response was of 16.39%. The biggest pathological response was in patient with overexpression of HER2 the response was 23.5%, and the triple negative subgroup was 23% and luminal was 11.36%.

Conclusion: Our study supports the fact that elderly people often receive a suboptimal antineoplastic treatment. We couldn't demonstrate a demographic or clinic factor that could influence the dose intensity of this population, nevertheless we found a trend towards a lower complete pathological response in the lowest dose intensities especially in the most chemo sensitive tumors.

Keywords: Breast neoplasms, chemotherapy, neoadjuvant therapy, elderly.

Recibido: 26 de febrero de 2019; aceptado: 20 de agosto de 2019

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Tomás Sánchez Villegas. Teléfono: (571) 3147362301.

Correo electrónico: tomasavi@hotmail.com

Introducción

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente a nivel mundial, y representa la principal causa de muerte por enfermedades neoplásicas en los países menos desarrollados. Para 2018 se presentaron 2.088.846 de casos nuevos y mortalidad de 626.679^{1,2}. Según el último reporte mundial de envejecimiento de la OMS, el porcentaje aproximado de personas mayores de 60 años está entre el 20% y 24% para Colombia y los países aledaños; sin embargo, según las proyecciones del cambio de la pirámide poblacional, este número podría superar el 30% en 2050, cifra únicamente alcanzada por la República de China en este momento^{3,4}.

En los Estados Unidos se estima que el 70% de todos los diagnósticos de cáncer se harán en personas de 65 años o más; además, en este grupo se acumulan más de la mitad de las muertes por esta causa^{5,6}. Se ha publicado previamente cómo las mujeres mayores de 85 años tienen 3 veces más incidencia y 13 veces más mortalidad comparadas con las mujeres entre 40 y 44 años⁷.

Existen diferencias en el tratamiento de las pacientes ancianas con cáncer de mama frente a las más jóvenes. Las comorbilidades, la percepción de una menor tolerancia al tratamiento, menor acceso a cuidados o la preferencia del médico y/o la paciente y la competición de mortalidad son variables que afectan las decisiones terapéuticas en el paciente anciano^{6,8}. Múltiples estudios han demostrado que las pacientes ancianas tienen menos probabilidad de recibir un tratamiento oncológico con intención 'definitiva' o potencialmente curativa versus sus contrapartes más jóvenes⁹⁻¹¹. Más preocupante aún, existen reportes como los de la doctora Owusu donde los ancianos tienen un 21% menos probabilidad de ser tratados de acuerdo con las guías, demostrando al mismo tiempo un aumento de 1,8 veces el riesgo de muerte derivado de las variaciones en el tratamiento, luego del análisis multivariado¹². Así mismo, Allemani en su análisis Eurocare-3 con un diseño similar demostró una baja adherencia al manejo estándar, en este caso un menor uso de la cirugía conservadora de seno y radioterapia adyuvante¹³.

La quimioterapia neoadyuvante ha demostrado impactar en la disminución de la carga tumoral, mejorar el resultado quirúrgico y las complicaciones posoperatorias manteniendo el beneficio en supervivencia que brinda la quimioterapia posterior a la cirugía^{14,17}. Para maximizar los beneficios del tratamiento con

quimioterapia es necesario cumplir con la dosis correcta en el tiempo correcto, concepto que se ha medido en el cálculo de la intensidad de dosis sumatoria¹⁸. Desde 1981 Banadonna y Valagussa expusieron la existencia de una relación directa entre la intensidad de dosis de la quimioterapia y la respuesta clínica, encontrando diferencias entre aquellos que tenían lo que denominaron un nivel de dosis (razón entre lo que deberían haber recibido y lo que recibieron), mayor al 85% versus menor al 65%¹⁹. En 1986 Hrynuik publicó su ecuación de la intensidad de dosis, usada hoy en día, lo que permitió hacer un cálculo estándar de la dosis y tiempo²⁰.

Más adelante, se publicaron innumerables trabajos que corroboraron las hipótesis de Banadonna y Valagussa, a tal punto de que para hoy constituye una medida estándar para evaluar la calidad de la administración del tratamiento^{21,22}.

No existen estudios que evalúen la calidad del tratamiento que se brinda a los ancianos, aun en el contexto de la quimioterapia neoadyuvante. Este estudio pretende hacer una descripción de la intensidad de dosis de la quimioterapia neoadyuvante para cáncer de mama en ancianas; así mismo, describir las variables que puedan estar en relación con este parámetro.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional descriptivo retrospectivo. Se incluyeron pacientes de 65 años o más, con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama que recibieron tratamiento neoadyuvante con quimioterapia en la unidad funcional de cáncer de seno del Instituto Nacional de Cancerología entre agosto de 2013 y septiembre de 2015. Se excluyeron los pacientes con enfermedad metastásica. La información se recogió en un instrumento diseñado para el estudio, obteniendo los datos de la historia clínica sistematizada mediante la técnica de doble digitación para verificar la confiabilidad de la información. Se realizó un análisis estadístico de acuerdo con la naturaleza de la variable. Para variables cualitativas, se midieron frecuencias absolutas y relativas; para variables cuantitativas, se estimaron medidas de tendencia central y de dispersión. La intensidad de la dosis se estimó utilizando la fórmula de Hrynuik¹¹.

Además del análisis descriptivo, se realizó un análisis exploratorio bivariado mediante prueba exacta de Fisher para evaluar posibles factores asociados con una

intensidad de dosis inferior al 85%.

El análisis estadístico de la información se realizó en el *software* Stata 11.0. licenciado para el Instituto Nacional de Cancerología.

Este proyecto contó con el aval del Comité de Investigación y Ética del Instituto Nacional de Cancerología y se respetaron los principios para la investigación en humanos enunciados en la Declaración de Helsinki, Informe Belmont y legislación colombiana.

Resultados

Entre agosto de 2013 y septiembre de 2015 se presentaron 665 pacientes en la unidad funcional de cáncer de seno del Instituto Nacional de Cancerología. De estas, 332 recibieron quimioterapia neoadyuvante y, de este último grupo, 72 pacientes tenían 65 años o más. El grupo final de 72 mujeres se describe en la tabla 1.

En cuanto a las variables demográficas, el promedio de edad de las evaluadas fue de 70,9 años. Más de la mitad de las pacientes tenían afiliación a EPS del régimen subsidiado.

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de la población incluida

Característica	Número de pacientes (%) N = 72
<i>EPS</i>	
Contributivo	33 (45,83)
Subsidiado	39 (54,17)
<i>ECOG inicial</i>	
0	18 (25)
1	51 (70,83)
2	3 (4,17)
<i>ECOG final</i>	
0	9 (12,5)
1	55 (76,39)
2	5 (6,94)
3	2 (2,78)
4	1 (1,39)
<i>Charlson</i>	
0	46 (63,89)
1	21 (29,17)
2	3 (4,17)
3	1 (1,39)
4	1 (1,39)
<i>Etapas clínicas</i>	
IIA	10 (13,89)
IIB	10 (13,89)
IIIA	16 (22,22)
IIIB	32 (44,44)
IIIC	4 (5,56)
<i>Tipo histológico</i>	
Ductal	64 (88,89)
Lobulillar	3 (4,17)
Otro	5 (6,94)
<i>Grado histológico</i>	
Bien diferenciado	3 (4,17)
Moderadamente diferenciado	36 (50,00)
Pobremente diferenciado	33 (45,83)
<i>Receptores hormonales</i>	
Positivos	53 (73,61)
Negativos	19 (26,39)
<i>HER2</i>	
Positivo	18 (25,00)
Negativo	54 (75,00)

Respecto a las variables de evaluación clínica encontramos que el 44,4% de las pacientes se encontraban en estadio IIIB al diagnóstico, seguido del IIIA con un 22,2%. La histología predominante fue la ductal con un 88,8%. En cuanto al estado de los marcadores se presentó positividad en los receptores hormonales (RH) en un 73,6% y de HER2 en un 25%.

Las pacientes se presentaron con un buen estado funcional. El 95,8% de las pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante tenían un ECOG al inicio de tratamiento de 1 o menos. Al finalizar dicho tratamiento este porcentaje disminuyó al 88,8%. Solo 5 pacientes de 72 incluidas presentaron 2 o más puntos en la escala de Charlson.

Los esquemas de quimioterapia citotóxica utilizados y su frecuencia se muestran en la tabla 2.

De las 5 pacientes que solo recibieron AC como esquema neoadyuvante, 4 suspendieron su tratamiento

Tabla 2. Esquemas de quimioterapia neoadyuvante utilizados

Esquema	Frecuencia (%)
AC + paclitaxel	45,8
AC + docetaxel	11,1
AC exclusivo	6,9
AC + paclitaxel carboplatino	9,7
AC + docetaxel carboplatino	1,3
Paclitaxel carboplatino	8,3
Docetaxel carboplatino	2,7
Docetaxel ciclofosfamida	6,9
Paclitaxel solo	4,1
Otros	2,7

AC: doxorubicina y ciclofosfamida

por toxicidad grado 3 o 4. Ninguna de las pacientes que recibieron este protocolo alcanzó la respuesta patológica completa. La mediana de días entre la formulación del esquema y la aplicación de la primera dosis del protocolo fue de 13 días con un rango de 0 a 44.

De las 72 pacientes incluidas, el 25% suspendió la quimioterapia neoadyuvante. Las causas evaluadas se muestran en la tabla 3.

Se usaron medicamentos de soporte en el 94,4% de las pacientes. Dentro de estos fármacos los más

Tabla 3. Causas de suspensión del tratamiento neoadyuvante (n = 18)

Causa	Número de pacientes (%)
Toxicidad grado 3 o 4	10 (55,55)
Progresión de la enfermedad	2 (11,11)
Negativa del paciente	4 (22,22)
No autorización aseguradora	1 (5,55)
Otro	1 (5,55)

usados fueron los factores estimulantes de colonias en un 85,9% las pacientes, seguido de los inhibidores de neuroquinina 1 en el 75% de los casos. Se usó palonosetrón en una paciente.

Para el análisis de la intensidad de dosis, se excluyeron 2 pacientes a quienes se les formuló el tratamiento, pero no lo iniciaron por motivos no conocidos. En el grupo restante de 70 pacientes, el promedio de la intensidad de dosis de la quimioterapia neoadyuvante fue del 77%, un 38,8% de las pacientes tuvieron una intensidad de dosis óptima (igual o superior al 85%). Se realizó un análisis excluyendo las pacientes que suspendieron el tratamiento neoadyuvante, con lo cual el promedio de la intensidad de dosis aumentó a un 80,7%, con un 40,7% de las pacientes alcanzando una intensidad de dosis óptima según se describió.

La respuesta clínica completa se evidenció en el 28,17% de las pacientes. En la evaluación por imagen, el 10,71% reportaron respuesta completa. El 84,7% de las pacientes incluidas fueron llevadas a cirugía de seno. De estas, el 32% fueron conservadoras y el 68% restante, cirugías radicales del seno. La tasa de respuesta patológica completa en nuestra cohorte fue de un 16,39% incluyendo todos los subtipos biológicos.

De las pacientes que tuvieron una intensidad de dosis óptima, un 17,8% alcanzaron respuesta patológica completa versus un 11,3% de las que tuvieron una intensidad de dosis menor al 85% ($p = 0,49$).

Un 75% de las pacientes incluidas en nuestro estudio tenían tumores que expresaban receptores hormonales. La tasa de respuesta patológica completa en ellas fue del 11,36%. En este grupo la intensidad de dosis promedio fue del 77,6%, con un 46,1% de las mujeres alcanzando una intensidad de dosis óptima.

Todas las pacientes con tumores HER2 positivos recibieron trastuzumab, a excepción de una paciente que suspendió su tratamiento en la fase de antracíclicos. La intensidad de dosis de la terapia anti-HER2 en este grupo de pacientes fue del 77,9%. El 23,5% de las pacientes en este grupo alcanzaron una respuesta patológica completa.

El 20,8% de las pacientes incluidas presentaron tumores triple negativos, el promedio de intensidad de dosis del grupo fue del 77,1%. Casi todas las pacientes, a excepción de una, recibieron quimioterapia que incluía platinos. La tasa de respuesta patológica completa en este grupo fue de un 23%.

Discusión

El cáncer de mama en el anciano presenta al clínico un contexto especial y diferente al de sus contrapartes más jóvenes. Este grupo reúne contradictoriamente la mayoría de las muertes y la mayoría de supervivientes de la enfermedad. Muchos pacientes con cáncer de mama se presentan con enfermedad localmente avanzada y es en este grupo en el que existe una mejor indicación para el tratamiento neoadyuvante²³.

Con el presente estudio se perseguía efectuar un análisis descriptivo de pacientes mayores de 65 años que recibieron quimioterapia con intención neoadyuvante para cáncer de mama en el Instituto Nacional de Cancerología, con especial interés en la intensidad de dosis recibida y los aspectos que afectaban dicha variable. Nuestra cohorte reflejó el patrón de ocurrencia reportado en la literatura para el cáncer de mama en los ancianos con respecto al perfil demográfico y clínico típico⁶. No obstante, hubo hallazgos de interés que reflejan condiciones propias de nuestra población.

El promedio de edad registrado fue de 70 años. Se observó una baja carga de comorbilidades y un muy buen estado funcional al inicio del tratamiento, lo cual tal vez refleja el proceso de selección del paciente anciano que va a recibir quimioterapia como parte de su manejo. Es importante nombrar que menos del 7% de los pacientes reportaron deterioro de su ECOG al finalizar la quimioterapia neoadyuvante, dato que es inferior a lo reportado por Shahrokni *et al.* en estudios de población geriátrica que recibe quimioterapia²⁴.

De igual manera, encontramos que tan solo el 38,8% de las pacientes cumplieron con el estándar de intensidad de dosis del 85% propuesto por Hryniuk, Banadonna y Valagussa^{19,20}. Debido a que las pacientes que suspendían la quimioterapia de forma prematura representaban un sesgo en el cálculo de la fórmula (reciben menor dosis y a la vez finalizan su tratamiento en menos tiempo), se hizo un análisis adicional excluyéndolas, sin encontrar diferencias tanto en el promedio de la intensidad de dosis como en el porcentaje de pacientes con intensidad óptima.

Al evaluar la intensidad de dosis a la luz de otras variables demográficas o clínicas, encontramos una tendencia a presentar una intensidad de dosis no óptima en las pacientes de régimen subsidiado versus contributivo (59% vs. 40%). Otros factores como el ECOG inicial, la escala de Charlson y el uso de

medicamentos de soporte no mostraron diferencias respecto a alcanzar o no una intensidad de dosis óptima. Estos resultados podrían reflejar el bajo número de pacientes incluidas en nuestro estudio. No obstante, numéricamente estas últimas tres variables tampoco fueron diferentes, por lo cual intuimos que el resultado sería el mismo a pesar de tener un número mayor de participantes.

En cuanto a la respuesta clínica completa, este hallazgo se reportó en el 28,17% de los casos comparado con un 36% del NSABP 18²⁵ y hasta un 63,6% con la adición de un taxano según el NSABP 27²⁶. Es posible que esta cifra refleje un subreporte debido a las evaluaciones discrepantes entre las especialidades tratantes de este grupo, más aún, teniendo en cuenta que apenas un 10,71% de las pacientes evaluadas con imagen preoperatoria tenían un informe compatible con una respuesta completa por este método; dicha discordancia entre las respuestas patológica, clínica e imaginológica ya ha sido reportada previamente con resultados similares²⁷.

La frecuencia de cirugías conservadoras de seno en nuestro grupo fue superior a la reportada en la literatura, hallazgo para tener en cuenta principalmente partiendo del hecho de que un 44,4% de pacientes se presentaron en estadio IIIB²⁸.

Uno de los parámetros más importantes para la evaluación del impacto de la quimioterapia neoadyuvante es la frecuencia de respuesta patológica completa. En nuestro estudio usamos la definición de ausencia de tumor invasor en la mama y en los ganglios propuesta por Cortázar *et al.* en su metaanálisis de 2014²⁹. Nuestra frecuencia de respuesta patológica completa fue del 16,3%, cifra inferior a la reportada por Cortázar del 18% incluyendo todos los subtipos biológicos.

En nuestra cohorte se encontró una tendencia a que las pacientes con intensidad de dosis inferior al 85% presentaron menor frecuencia de respuesta patológica completa versus aquellas con 85% o más (17,8% vs. 11,36%).

Se realizó un análisis exploratorio combinando la intensidad de dosis y la respuesta patológica completa, según el perfil de marcadores (receptor hormonal positivo, HER2 positivo y triple negativo) y se halló que: las pacientes con tumores que expresaban receptores hormonales presentaron una respuesta patológica completa en el 11,3% de los casos, dato superior a lo reportado en la literatura (7,6%)³⁰. Nuestro reporte

puede explicarse por la inclusión en este grupo de un 26,4% de pacientes con coexpresión de HER2 y receptor hormonal. De este 26,4%, un 16% alcanzó respuesta patológica completa versus un 9,3% de las pacientes con expresión exclusiva de receptores hormonales. Si analizamos estos dos últimos datos y tenemos en cuenta que un 46,3% de estas pacientes tuvieron una intensidad de dosis óptima, podemos suponer que probablemente la intensidad de dosis es menos influyente en la respuesta patológica completa de los tumores con receptor hormonal positivo versus los que expresan también HER2.

Las pacientes con tumores que sobreexpresaban HER2 presentaron una respuesta patológica completa en el 23,5% de los casos, dato que es inferior al 30-50% reportado en la literatura^{31,33}. El porcentaje de pacientes con intensidad de dosis óptima fue del 38,8% hallazgo que podría explicar la baja frecuencia de respuesta patológica completa observada en este grupo.

El grupo de pacientes con tumores triple negativos fue el que reportó el porcentaje más bajo de intensidad de dosis óptima con tan solo un 14%. De la misma manera en este grupo, el porcentaje de pacientes que alcanzaron la respuesta patológica completa fue inferior a lo descrito en el metaanálisis de Cortázar *et al.* con apenas un 23%²⁹.

Conclusiones

Como fortalezas de nuestra investigación resaltamos 'en primer lugar' que el estudio está dirigido a una población que usualmente no se incluye en los estudios clínicos; y, en segundo lugar, el hecho de que evaluó un desenlace particularmente importante para esta población como es la respuesta patológica completa en relación con la intensidad de dosis, hallazgos previamente no explorados en el contexto de la quimioterapia neoadyuvante en los ancianos. Como desventajas encontramos el diseño retrospectivo, la escasa cantidad de pacientes, lo que pudo influir en no alcanzar las diferencias numéricamente importantes; y, por último, no tener una herramienta para eliminar el sesgo que produjeron las pacientes que abandonaron el tratamiento en el cálculo de la fórmula de la intensidad de dosis. En el análisis se eliminaron estas pacientes para dar mayor confiabilidad en los resultados.

Factores como el estado de receptores

hormonales y HER2, el grado de diferenciación celular, el diámetro tumoral pretratamiento y la expresión de p53 se han descrito en los estudios como predictores de la respuesta al tratamiento neoadyuvante^{30,34}. Como conclusión, nuestro estudio respalda las publicaciones previas que demuestran que los ancianos con frecuencia reciben un tratamiento subóptimo.

Si bien hay factores relacionados con la baja intensidad de dosis, es importante mencionar que variables como el grupo de edad, el estado funcional inicial, la tasa de comorbilidades o el uso de medicamentos de soporte no presentaron diferencias entre las pacientes que lograron una intensidad óptima versus las que no; se observó una tendencia a que los ancianos con intensidad de dosis baja mostraran menor respuesta patológica completa, en especial en los tumores más sensibles a la quimioterapia citotóxica.

Este hallazgo es de suma importancia, puesto que ya se ha demostrado la relación que existe entre la respuesta patológica completa y los desenlaces de supervivencia a largo plazo³⁵.

La mejoría en la supervivencia de los enfermos con cáncer de mama y el cambio en la pirámide poblacional, nos obliga a conocer mejor las condiciones particulares del paciente anciano que padece de esta enfermedad. A pesar de ser un grupo de suma importancia por los factores antes descritos, se disponen de escasos estudios dirigidos a la población de 65 años o más que permitan hacer un manejo basado en la evidencia. El presente estudio pretende dar pie a investigaciones con un mayor número de pacientes y de diseño prospectivo analítico que ayude a generar hipótesis, para así reorientar el tratamiento de los ancianos con cáncer de mama hacia una práctica personalizada y adaptada a sus necesidades particulares.

Referencias

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68:394-424.
2. Bray F, Ren J-S, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *International Journal of Cancer*. 2013;132(5):1133-45.
3. Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social. Análisis de Situación de Salud (ASIS) Colombia 2015. Ministerio de Salud y Protección Social; 2015.
4. OMS. Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud [Internet]. WHO. [cited 2016 jul 27]. Disponible en: <http://www.who.int/ageing/publications/world-report-2015/es/>
5. Smith BD, Smith GL, Hurria A, et al. Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation. *J Clin Oncol*. 2009;27:2758-65.
6. Karuturi M, VanderWalde N, Muss H. Approach and management of breast cancer in the elderly. *Clin Geriatr Med*. 2016;32(1):133-53.
7. VanderWalde A, Hurria A. Early breast cancer in the older woman. *Clin Geriatr Med*. 2012;28(1):73-91.
8. Schairer C, Mink PJ, Carroll L, Devesa SS. Probabilities of death from breast cancer and other causes among female breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. 2004 sep 1;96(17):1311-21.
9. Goodwin JS. Factors affecting the diagnosis and treatment of older persons with cancer. In: Balducci L, Lyman GH, Ershler WB. *Comprehensive geriatric oncology*. London: Harwood; 1998. p. 115-21.
10. Samet JM, Junt WC, Key C, Humble C, Goodwin JS. Choices of cancer therapy varies with age of patient. *JAMA*. 1986;255: 3385-90.
11. Turner NJ, Haward RA, Mulley GP, Selby PJ. Cancer in old age - is it inadequately investigated and treated? *BMJ*. 1999;319:309-12.
12. Owusu C, Lash TL, Silliman RA. Effect of undertreatment on the disparity in age-related breast cancer-specific survival among older women. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;102(2):227-36.
13. Allemani C, Storm H, Voogd AC, Holli K, Izarzugaza I, Torrella-Ramos A, et al. Variation in "standard care" for breast cancer across Europe: a Eurocare-3 high resolution study. *Eur J Cancer*. 2010;46(9):1528-36.
14. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(3):188-94.
15. Van der Hage JA, Van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10902. *J Clin Oncol*. 200;19(22):4224-37.
16. Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, Hortobagyi GN, Gianni L, von Minckwitz G, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J Clin Oncol*. 2008;26(5):814-9.
17. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol*. 2006;24(12):1940-9.
18. Hryniuk W, Frei E, Wright FA. A single scale for comparing dose-intensity of all chemotherapy regimens in breast cancer: summation dose-intensity. *J Clin Oncol*. 1998;16(9):3137-47.
19. Bonadonna G, Valagussa P. Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *N Engl J Med*. 1981;304(1):10-5.
20. Hryniuk W, Levine MN. Analysis of dose intensity for adjuvant chemotherapy trials in stage II breast cancer. *J Clin Oncol*. 1986;4(8):1162-70.

21. Chirivella I, Bermejo B, Insa A, Pérez-Fidalgo A, Magro A, Rose-llo S, et al. Optimal delivery of anthracycline-based chemotherapy in the adjuvant setting improves outcome of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;114(3):479-84.
22. Oladipo O, Coyle V, McAleer JJ, McKenna S. Achieving optimal dose intensity with adjuvant chemotherapy in elderly breast cancer patients: a 10-year retrospective study in a UK institution. *Breast J.* 2012;18(1):16-22.
23. Franceschini G, Terribile D, Magno S, Fabbri C, D'Alba PF, Chiesa F, et al. Update in the treatment of locally advanced breast cancer: a multidisciplinary approach. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2007;11(5):283-9.
24. Shahrokni A, Wu AJ, Carter J, Lichtman SM. Long-term toxicity of cancer treatment in older patients. *Clin Geriatr Med.* 2016;32(1):63-80.
25. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16(8):2672-85.
26. Bear HD, Anderson S, Brown A, Smith R, Mamounas EP, Fisher B, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol.* 2003;21(22):4165-74.
27. Chagpar AB, Middleton LP, Sahin AA, Dempsey P, Buzdar AU, Mirza AN, et al. Accuracy of physical examination, ultrasonography, and mammography in predicting residual pathologic tumor size in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg.* 2006;243(2):257-64.
28. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, Ziltsova EK, Ivanov VG, Bozhok AA, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer.* 2007;110(2):244-54.
29. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014;384(9938):164-72.
30. Colleoni M, Viale G, Zahrieh D, Pruneri G, Gentilini O, Veronesi P, et al. Chemotherapy is more effective in patients with breast cancer not expressing steroid hormone receptors. *Clin Cancer Res.* 2004;10(19):6622-8.
31. Robidoux A, Tang G, Rastogi P, Geyer CE, Azar CA, Atkins JN, et al. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 nov;14(12):1183-92.
32. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet.* 2010;375(9712):377-84.
33. Untch M, Loibl S, Bischoff J, Eidtmann H, Kaufmann M, Blohmer J U, et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(2):135-44.
34. Faneyte IF, Schrama J G, Peterse JL, Remijnse PL, Rodenhuis S, van de Vijver MJ. Breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: predictive markers and relation with outcome. *Br J Cancer.* 2003;88(3):406-12.
35. Broglio KR, Quintana M, Foster M, Olinger M, McGlothlin A, Berry SM, et al. Association of pathologic complete response to neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer with long-term outcomes: a meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2016;2(6):751-60.

Desenlaces clínicos de una cohorte de pacientes con cáncer de mama localmente avanzadas manejadas con terapia hormonal adyuvante en el Instituto Nacional de Cancerología (INC)

Clinical results of patients with locally advanced breast cancer managed with neoadjuvant chemotherapy and received adjuvant hormonal therapy at the National Cancer Institute (INC)

► Diego Lizarazo¹, Jesús O. Sánchez², Sandra Díaz³

¹ MD, *Fellow* Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología (Bogotá, D.C.).

² MD, MSc Oncólogo Clínico, magister en Epidemiología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología (Bogotá, D.C.).

³ Cirujana, especialista en Cirugía de Seno y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Cancerología (Bogotá, D.C.).

Resumen

Introducción: para Colombia, según datos de Globocan 2018, el cáncer de mama es el tipo de cáncer más común en las mujeres con 13.380 casos representando el 24,8% de todos los casos.

Objetivo: describir la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, manejadas con quimioterapia neoadyuvante en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) (Bogotá, Colombia) durante los años 2012 a 2014 y que además recibieron tratamiento adyuvante hormonal.

Métodos: estudio observacional descriptivo retrospectivo. La muestra fue por conveniencia de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que fueron manejadas con terapia hormonal adyuvante.

Resultados: se incluyeron 77 pacientes. La mediana de seguimiento fue de 4,6 años. La media de edad fue 53 años. La mayoría de las pacientes fueron clasificadas en estadio clínico IIIB (51,9% n=40) y el subtipo biológico tumoral más común fue luminal B HER2 negativo 45,5% (n=35). La frecuencia de recurrencia (local, regional y sistémica) fue del 16,9% (n=13). El tratamiento hormonal adyuvante más utilizado fue la terapia *switch* en el 40,3% (n=31) de los casos. No se encontraron diferencias en supervivencia libre de enfermedad y global de acuerdo con el subtipo tumoral biológico y el tipo de tratamiento hormonal adyuvante recibido. En cuanto al perfil de seguridad, el tratamiento administrado fue bastante seguro en cuanto a toxicidad, más frecuentes fueron las artalgias en el 11,7% (n=9) y la osteoporosis en el 10,4% (n=8).

Conclusiones: la mediana de supervivencia libre de enfermedad y global fue de 30 meses y 45,2 meses, respectivamente; no se documentaron diferencias entre los diferentes subtipos; se observó que los tumores luminal A, al igual que los pacientes que recibieron terapia de manipulación hormonal con esquema *switch*, tenían una menor frecuencia de recurrencia y mejor supervivencia global.

Palabras clave (DeCS): neoplasias de la mama, inhibidores de la aromatasas, tamoxifeno, mortalidad, supervivencia.

Abstract

Background: For Colombia, according to Globocan 2018 data, breast cancer is the most common type of cancer in women with 13.380 cases representing 24.8% of all cases.

Objective: Describe the disease-free survival and overall survival of patients with locally advanced breast cancer managed with neoadjuvant chemotherapy at the National Cancer Institute (INC) (Bogotá, Colombia) during 2012 to 2014 and received adjuvant hormonal therapy as part of their treatment.

Methods: This is an observational descriptive retrospective study. The sample was for convenience of patients with locally advanced breast cancer who were managed with adjuvant hormonal therapy.

Results: 77 patients were included. The median follow-up was 4.6 years. The average age was 53 years. The most of patients were classified in clinical stage IIIB (51.9%, n=40) and the most common tumor biological subtype was luminal B

Recibido: 19 de noviembre de 2019; aceptado: 22 de diciembre de 2019

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Diego Lizarazo. Correo electrónico: diego_lizahurtado@hotmail.com

HER2 negative 45.5% (n=35). The total recurrence frequency (local, regional and systemic) was 16.9% (n=13). The most used adjuvant hormonal treatment was switch therapy 40.3% (n=31) of the cases. No differences were found in disease-free and overall survival when the biological tumor subtype and the type of adjuvant hormonal treatment received, regarding the safety profile, the treatment administered was quite safe, the most frequent toxicity being arthralgias 11.7% (n=9) and osteoporosis 10.4% (n=8).

Conclusions: The median disease-free and overall survival was 30 months and 45.2 months respectively, no differences were documented between the different biological tumor subtypes and the treatment groups, however at the descriptive level it was observed that luminal a tumors as well as patients who received hormonal therapy with switch scheme had a lower recurrence frequency and better overall survival.

Keywords (DeCS): Breast neoplasms, aromatase inhibitors, tamoxifen, mortality, survival.

Introducción

Para Colombia, según datos de Globocan 2018, el cáncer de mama es el tipo de cáncer más común en las mujeres con 13.380 casos, que representan el 24,8% de todos los cánceres¹. La mayoría de las pacientes con cáncer de mama en Colombia se diagnostican en etapa localmente avanzada. Piñeros y colaboradores publicaron un estudio descriptivo de las características sociodemográficas, clínicas y de atención de mujeres con cáncer de mama en Bogotá, que el 21,2% de los cánceres fue temprano (I-IIA); el 57,1%, localmente avanzado (IIB-IIIC); y el 4,5%, metastásico (IV)². El cáncer de mama se puede clasificar en distintos subtipos tumorales biológicos, en la duodécima Conferencia Internacional de St. Gallen, llevada a cabo en 2011 –vigente al momento de la recolección de los datos de nuestro estudio–, se presentó la nueva clasificación que tiene utilidad para estimar el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama y orientar el tratamiento sistémico específico para cada uno de los subtipos según la expresión por inmunohistoquímica de los receptores hormonales (RH) de estrógeno y progesterona, la detección de la sobreexpresión o amplificación del receptor HER2 y el Ki67, en tumores luminal A –(receptor de estrógenos o receptor de progesterona positivos, HER2 negativo, Ki67 bajo (<20%))–. Luminal B HER2 negativo (receptor de estrógenos o receptor de progesterona positivos, HER2 negativo, Ki67 >20%). Luminal B HER2 positivo (receptor de estrógenos o receptor de progesterona positivos, cualquier Ki67, sobreexpresión o amplificación de HER2), tumores HER2 enriquecidos (HER2 positivo, receptor de estrógenos o receptor de progesterona negativos) y tumores *basal-like* o triple negativo (receptor de estrógenos o receptor de progesterona negativos, HER2 negativo)³. Para realizar un tratamiento integral de los pacientes con cáncer de mama en estadios localmente avanzados, se debe asegurar un control local y sistémico de la enfermedad a corto y largo plazo,

incluyendo el manejo con quimioterapia neoadyuvante y/o adyuvante, procedimientos quirúrgicos para manejo del tumor primario en la mama y axila; terapias blanco, radioterapia y tratamiento hormonal adyuvante para mejorar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global⁴. Las pacientes con cáncer de mama RH positivo deben recibir hormonoterapia adyuvante ya que esta terapia ha demostrado tener impacto sobre la supervivencia libre de recaída tumoral, la supervivencia libre de enfermedad y la global⁴. Tal como se ha podido demostrar en diferentes metaanálisis, como el llevado a cabo en el año 2015, que incluyó 9 ensayos aleatorios (n=31, 920 mujeres posmenopáusicas), que comparó el uso de inhibidor de aromatasa (IA) versus tamoxifeno, el cual mostró que cinco años de tratamiento con una IA produce una mejor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global que cinco años de tamoxifeno. En comparación con el tamoxifeno, tomar IA durante cinco años resultó en una disminución de la recurrencia por cáncer de mama, particularmente durante los años 0 a 1 (RR 0,64, IC95% 0,52-0,78, p <0,001), y durante los años 2 a 4 (RR 0,80, IC95% 0,68-0,93, p <0,01) sin impacto en las tasas de recurrencia después del período de tratamiento de cinco años. Se presentó menor mortalidad por cáncer de mama a 10 años (RR 0,85, IC95% 0,75-0,96, p <0,01)⁵. El propósito de este estudio es describir los desenlaces clínicos de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, manejadas con quimioterapia neoadyuvante en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) (Bogotá, Colombia), durante los años 2012 a 2014 y que además recibieron dentro de su tratamiento terapia hormonal adyuvante.

Materiales y métodos

Estudio observacional descriptivo retrospectivo. El estudio incluyó una muestra seleccionada por conveniencia de 109 pacientes con diagnóstico confirmado

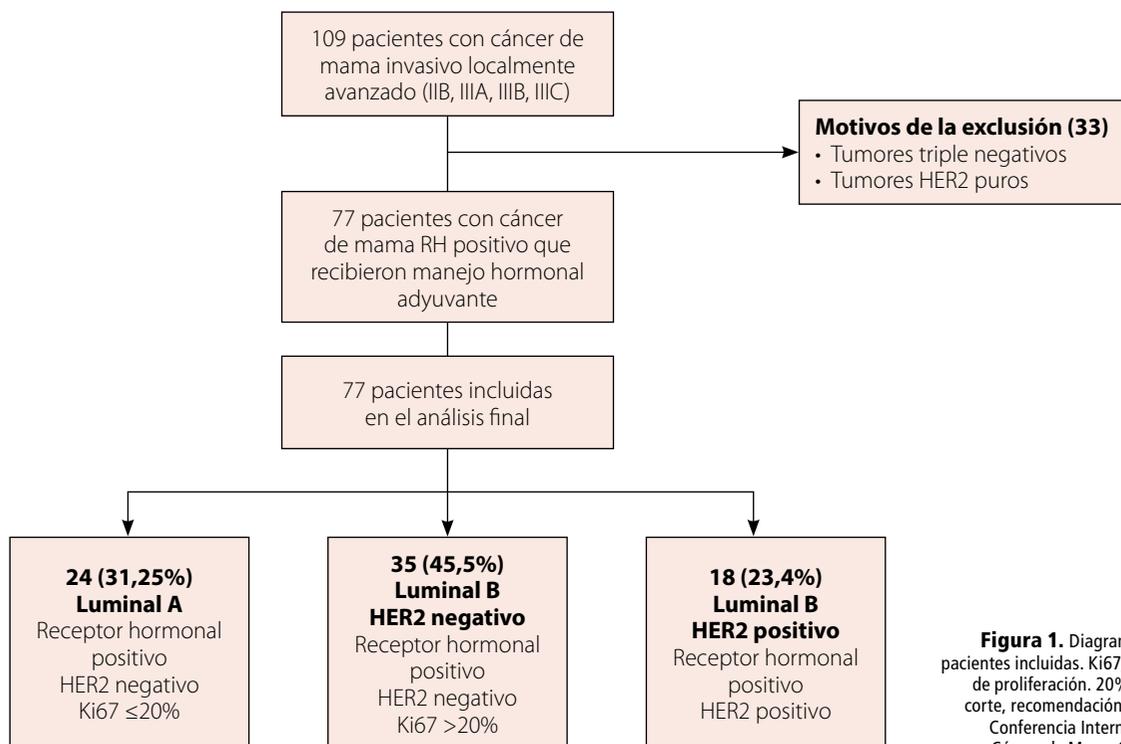


Figura 1. Diagrama de flujo pacientes incluidos. Ki67, marcador de proliferación. 20% punto de corte, recomendación de la 12th Conferencia Internacional de Cáncer de Mama St. Gallen³.

de cáncer de mama invasivo localmente avanzado, que recibieron quimioterapia neoadyuvante durante el período de mayo de 2012 a octubre de 2014. De la muestra total solamente se seleccionaron 77 pacientes con cáncer de mama RH positivo que recibieron manejo hormonal adyuvante. Se excluyeron 33 pacientes por las siguientes razones: 20 (80%) eran tumores triple negativos y 13 (20%) eran tumores HER2 puros (figura 1).

Para la recolección de la información sobre las características clínicas e histopatológicas, primero se identificaron las pacientes elegibles mediante revisión de los registros en la historia clínica del sistema SAP en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) (Bogotá, Colombia), se corroboró si las pacientes elegibles cumplían los criterios de inclusión y no presentaban algún criterio de exclusión; una vez incluida la paciente en el estudio, se extrae la información y se diligencian las variables propuestas, esto se realiza en un formulario electrónico diseñado para el estudio en la plataforma RedCap, la calidad de la información fue evaluada bajo la supervisión de un monitor de investigación del INC, las variables cualitativas serán presentadas en distribución por frecuencias y porcentajes, y las variables cuantitativas en media y mediana frecuencias, los resultados serán presentados en tablas. Para la estimación de la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia

global, se usará el método de Kaplan-Meier. Los desenlaces de interés serán supervivencia global, definida como el período de tiempo transcurrido entre la fecha de diagnóstico histológico y la fecha reportada de muerte por cualquier causa; y la supervivencia libre de enfermedad, definida como el tiempo transcurrido entre el tratamiento recibido con intención curativa hasta la recurrencia documentada o la muerte. Para el análisis de la información, se empleará el programa estadístico Stata versión 11.

Resultados

De los 77 sujetos incluidos, la media de edad fue 53 años con un rango de edad entre 34 y 77 años con una (DE) de 9,8 años, el 61% (n=47) de las pacientes eran posmenopáusicas. La mayoría de las pacientes fueron clasificadas en estadio clínico IIIB (51,9%, n=40) y el tipo histológico tumoral más frecuente fue ductal no especial (NOS) identificado en 71 pacientes (92,2%), La mediana de tamaño tumoral fue 5,0 cm con un rango entre 1,5 cm y 19,5 cm, un total de 40 pacientes (51,9%) tenían tumores T4b y 50 pacientes (64,9%) tenían afección ganglionar clínica N1. Los tumores grado II 56 (72,7%) fueron los más frecuentes, más de la mitad de las pacientes tenían Ki67 mayor del 20% 50 (64,4%). En cuanto a la expresión de receptores

hormonales, 59 (76,6%) de las pacientes tenían expresión mayor del 80% para receptores de estrógenos y 44 (57,1%) de las pacientes tenían más del 80% de expresión de receptores de progestágenos. El 89,61% de las pacientes tenían ambos receptores positivos en la patología (estrógenos y progestágenos) y el 10,38%

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama incluídas en el estudio

Características	Total de pacientes (n=77), n (%)
Mediana de edad años	53
Género	
Femenino	77 (100)
Estado menopáusico	
Menopáusica	47 (61)
Pre-menopáusica	30 (39)
Mediana de tamaño tumoral en cm	5
Tamaño tumor T	
T2	22 (28,6)
T3	12 (15,6)
T4a	2 (2,6)
T4b	40 (51,9)
T4c	1 (1,3)
Compromiso ganglionar	
N0	5 (6,5)
N1	50 (64,9)
N2a	18 (23,4)
N3a	1 (1,3)
N3c	3 (3,9)
Estadio clínico	
Estadio IIB	20 (26)
Estadio IIIA	13 (16,9)
Estadio IIIB	40 (51,9)
Estadio IIIC	4 (5,2)
Estado funcional	
ECOG 0	31 (40,3)
ECOG 1	45 (58,4)
ECOG 2	1 (1,3)
Tipo histológico	
Ductal (NOS)	63 (81,8)
Ductal puro	8 (10,4)
Lobulillar	2 (2,6)
Mucinoso	1 (1,3)
Otro	3(3,9)
Grado tumoral (SBR)	
Grado I	5 (6,5)
Grado II	56 (72,7)
Grado III	16 (20,8)
Receptores de estrógenos	
Negativo	5 (6,5)
Positivo mayor del 80%	59 (76,6)
Positivo entre 50% y 79%	3 (3,9)
Positivo entre 49% y 21%	4 (5,2)
Positivo menor del 20%	6 (7,8)
Receptores de progestágenos	
Negativo	3 (3,9)
Positivo mayor del 80%	44 (57,1)
Positivo entre 50% y 79%	10 (13,0)
Positivo entre 49% y 21%	14 (18,2)
Positivo menor del 20%	6 (7,8)
Factor de crecimiento epidérmico humano 2	
Negativo	50 (64,9)
Equívoco	12 (15,6)
Positivo	15 (19,5)
FISH o DISH	
Positivo	3 (25)
Negativo	8 (66,7)
Sin dato	1 (8,3)
Ki67	
Menor o igual al 20%	27 (35,1)
Mayor del 20%	50 (64,9)

Ki67, marcador de proliferación celular; SBR; Scarff; -Bloom-Richardson; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.

restante, es decir, 8 pacientes, solo tenía positivo uno de los dos receptores hormonales (tabla 1). Con respecto a la clasificación por subtipos moleculares de cáncer de mama, los tumores luminales A fueron 31,2% de los casos con 24 pacientes; luminal B HER2 negativo se describió en 35 (45,5%); luminal B HER2 positivo en 18 (23,3%) (figura 1).

El tipo de tratamiento hormonal adyuvante más utilizado fue la terapia *switch* en 40,3% (n=31) de los casos y de estas el esquema de tamoxifeno-anastrozol fue el más común en el 26% (n=20) de los casos, seguida de la terapia inicial con inhibidor de aromatasas en el 18 (23,45%); y 11 (14,3%) de los pacientes terapia inicial con tamoxifeno (tabla 2).

Durante un tiempo total de seguimiento de 5 años, la frecuencia total de recurrencia (local, regional y sistémica) fue del 16,9% (n=13), de los cuales 2 casos (15,4%) fueron locales a tejidos blandos y 11 a distancia (84,6%), los sitios afectados con mayor frecuencia por metástasis fueron hueso 8 (61,5%); ganglios no regionales 7 (53,8%); pulmón 5 (38,5%) e hígado 4 (30,8%). Con respecto a los dos casos que presentaron recaída local a tejidos blandos, fueron manejados con cirugía + hormonoterapia. El tratamiento más utilizado para la recaída fue quimioterapia 30,8% (n=4) seguido de quimioterapia + radioterapia 15,4% (n=2) y cirugía + hormonoterapia 15,4% (n=2), se presentó un caso de recaída sistémica que no recibió tratamiento por

Tabla 2. Frecuencias absolutas y relativas por tipo de tratamiento de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama

Tratamiento	Total, de pacientes (n=77), n (%)
Régimen de quimioterapia neoadyuvante	
AC-T	56 (72,7)
AC-TH	17 (22,1)
AC solo	2 (2,6)
TC solo	1 (1,3)
Otros (paclitaxel + trastuzumab)	1 (1,3)
Tiempo de la quimioterapia neoadyuvante	
Menor de 4 meses	1 (1,3)
Entre 4 y 6 meses	55 (71,4)
Más de 6 meses	21 (27,3)
Cirugía del tumor primario	
Cuadrantectomía + vaciamiento axilar	24 (31,2)
Mastectomía radical modificada	52 (67,5)
Tipo de hormonoterapia adyuvante	
Inicial con tamoxifeno	11 (14,3)
Inicial con inhibidor de aromatasas	18 (23,4)
Análogo de LHRH + tamoxifeno	1 (1,3)
Switch tamoxifeno-letrozol	9 (11,7)
Switch tamoxifeno-anastrozol	20 (26)
Switch tamoxifeno-exemestano	2 (2,6)
Hormonoterapia extendida con tamoxifeno	5 (6,5)
Hormonoterapia extendida con inhibidor de aromatasas	11 (14,3)

AC: adriamicina + ciclofosfamida
 AC-T: adriamicina + ciclofosfamida-taxano
 AC-TH: adriamicina+ ciclofosfamida-taxano + trastuzumab
 AC-TC: adriamicina + ciclofosfamida-taxano + carboplatino
 TC: taxano + carboplatino

deterioro clínico y posterior fallecimiento en el 7,7%. Al relacionar la supervivencia libre de enfermedad de las pacientes de la cohorte con algunas variables clínicas, se encontró que con respecto al estadio clínico las pacientes que presentaron mayor recaída fueron estadio IIIB 69,2% (n=9), con relación al subtipo molecular 9 (69,2%) eran luminal B HER2 negativo, los tumores con grado II representaban el 84,6% (n=11) de las recaídas y 92,3% de las recaídas eran tumores con índice de proliferación Ki67 mayor del 20%.

La mediana del tiempo de seguimiento fue de 4,6 años, el seguimiento fue definido con corte a julio de 2018. En la figura 2 se puede ver el comportamiento a nivel general de la supervivencia global y libre de recaída. Se puede ver que la supervivencia global a 30 meses fue mayor con respecto a la supervivencia libre de recaída, con 0,9859 y 0,9019, también a 60 meses se evidenciaron supervivencias de 0,9348 y 0,7529 respectivamente.

Se registraron un total de 4 muertes secundarias a enfermedad, lo que representa el 5,2% del total de pacientes, de las cuales el 100% (n=4) era estadio IIIB, respecto al subtipo molecular el 75% (n=3) eran luminal B HER2 negativo y el 25% (n=1) eran luminal B HER2 positivo, los tumores grado III representaban el 50% (n=2) de las muertes y el 100% de estas eran tumores con índice de proliferación Ki67 mayor del 20%. En la figura 3 se presenta el comportamiento de las curvas de supervivencia global de acuerdo con algunas variables de tipo clínico, biológica y de tratamiento de hormo-
 noterapia adyuvante –considerando los tratamientos

hormonoterapia extendida con inhibidor de aromatasas (HEIA), inicial con inhibidor de aromatasas (IIA), inicial con tamoxifeno (IT) y *switch* tamoxifeno letrozol (STL), dado que en estos es donde se encontraron los eventos de interés: recaída o fallecimiento). Debido al pequeño número de eventos registrados no se documentaron diferencias entre los estadios clínicos, subtipos moleculares y tipo de tratamiento hormonal adyuvante recibido, pero a nivel descriptivo las pacientes con estadios IIIB y IIIC y los subtipos luminal B HER2 negativo y luminal

Tabla 3. Caracterización de la toxicidad en términos de frecuencias absolutas y relativas de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama

Toxicidad reportada	Total, de pacientes (n=77), n (%)
Si	20 (26)
No	53 (68,8)
Sin dato	4 (5,2)
<i>Tipo de toxicidad</i>	
Artralgias	9 (11,7)
Mialgias	7 (9,1)
Dislipidemia	3 (3,9)
Osteoporosis	8 (10,4)
Elevación de transaminasas	1 (1,3)
<i>Interrupción del tratamiento</i>	
Si	15 (19,5)
No	58 (75,3)
Sin dato	4 (5,2)
<i>Problemas administrativos de la EPS</i>	6 (40,0)
Intolerancia al medicamento	1 (6,7)
Progresión de la enfermedad	5 (33,3)
Otros	3 (20,0)
<i>Número de controles programados (años)</i>	
5	77 (100)
<i>Número de controles realizados (años)</i>	
0	1 (1,3)
1-2	9 (11,7)
3-4	11 (14,3)
5	56 (72,7)
<i>Asistió a todos los controles</i>	
Si	56 (76,6)
No	18 (23,4)

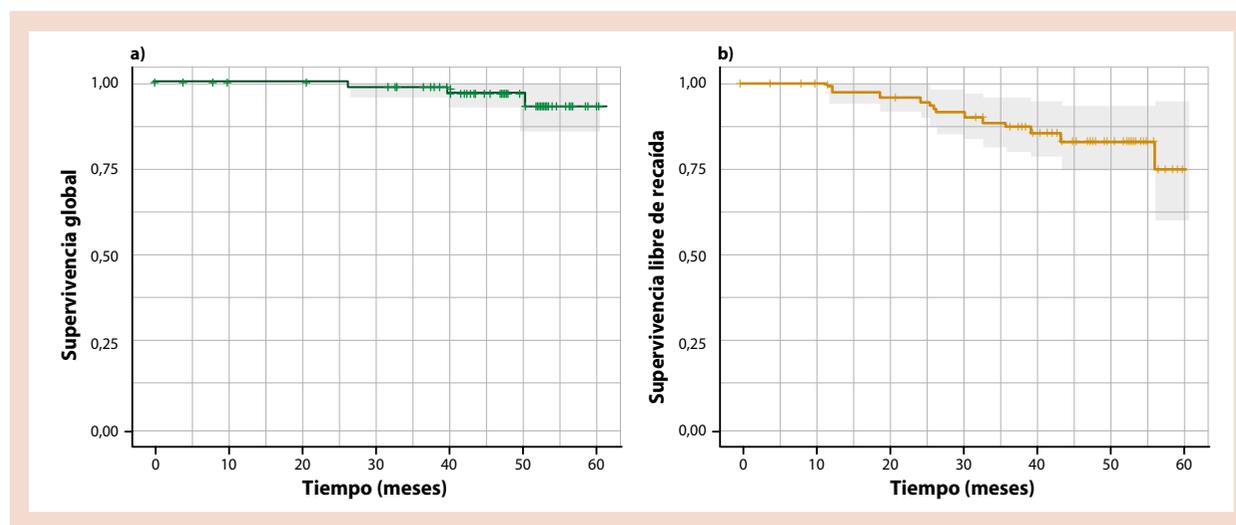


Figura 2. Curvas de supervivencia por método de Kaplan-Meier. a) Global. b) Libre de recaída, en pacientes diagnosticadas con cáncer de mama.

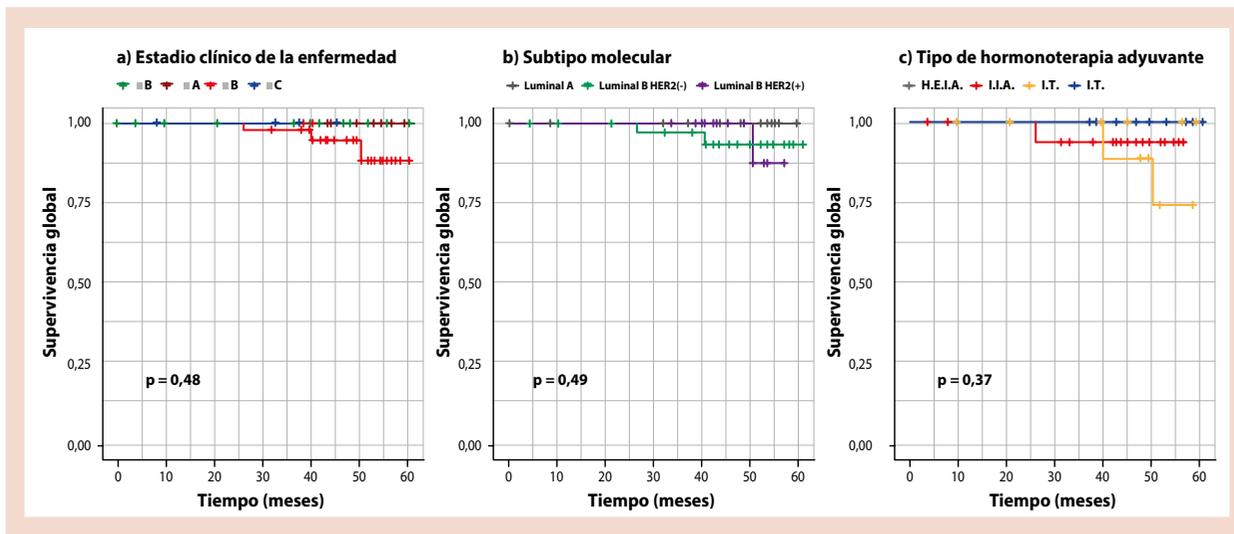


Figura 3. Curvas de supervivencia global en pacientes diagnosticadas con cáncer de mama, de acuerdo con algunas variables clínicas y de tratamiento⁴, estimador de Kaplan-Meier.

⁴ Abreviatura para tratamientos considerados en el análisis: hormonoterapia extendida con inhibidor de aromataasa (HEIA), inicial con inhibidor de aromataasa, inicial con tamoxifeno (IT) y switch tamoxifeno-letrozol (STL).

B HER2 positivo, así como las pacientes que recibieron tratamiento inicial solo con tamoxifeno, tenían menores resultados en supervivencia global cuando se comparan con tumores en estadios IIB y IIIA y tumores luminal A y tratamiento con terapia *switch* o inicial con inhibidor de aromataasa, respectivamente (figura 3).

En cuanto a la seguridad y continuidad de la terapia hormonal adyuvante, en el 68,8% (n=53) no se reportó toxicidad con adecuada tolerancia y adherencia, en solo el 26% (n=20) de los casos se reportó toxicidad, principalmente 9 (11,7%) casos de artralgias, 8 (10,4%) de osteoporosis, 7 (9,1%) de mialgias, 3 de dislipidemia y 1 (1,3%) de elevación de transaminasas (tabla 3). El 73,3% (n=58) no presentó interrupción del tratamiento, mientras que en el 19,5% (n=15) sí se presentó, siendo la principal causa de interrupción en un 40% (n=6) problemas administrativos por parte de la EPS y 5 (33,3%) casos por progresión de la enfermedad (tabla 3).

Discusión

En Colombia el 53,9% de las pacientes con cáncer de mama que ingresan al Instituto Nacional de Cancerología se encuentran en etapa localmente avanzada de la enfermedad, según el reporte del *Anuario estadístico 2015* publicado por el INC⁶. El pronóstico de los pacientes con enfermedad localmente avanzada es relativamente más pobre cuando se compara con estadios más tempranos de la enfermedad, por ejemplo, la tasa de supervivencia relativa a cinco años para

enfermedad en estadio I es de 95% y de solo 48% para tumores estadio IIIB⁷. Por otro lado, la biología tumoral más frecuente a nivel global son tumores luminales (alrededor del 70%)³. Conforme con el estudio Precama, coordinado por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer, realizado con mujeres premenopáusicas de cuatro países de América Latina (Chile, Colombia, Costa Rica y México), se evidenció que el 72% de los tumores eran receptor hormonal positivo, el 19% fueron HER2 positivos y el 21% fueron triples negativos⁸. Otro estudio efectuado a nivel local, con 114 participantes, demostró que en Colombia el subtipo luminal A es el más frecuente, en el 38,5% de tumores, seguidos de luminal B (32,4%), triple negativo (15,8%) y HER2 positivo, con el 13,1%⁹. Por lo que la población seleccionada en este estudio es un reflejo importante de las mujeres con esta enfermedad; además, este estudio fue llevado a cabo en un centro de referencia para el tratamiento del cáncer a nivel nacional y regional para Latinoamérica.

El cáncer de mama es una enfermedad altamente heterogénea con respecto a sus características clínicas y comportamiento biológico. El conocimiento actual de los subtipos moleculares ha proporcionado un mejor enfoque para su tratamiento¹⁰. Los tumores luminales están asociados a bajo riesgo de recurrencia local y regional y un pronóstico altamente favorable¹¹. En términos de tasa de recurrencia local, varios estudios retrospectivos han mostrado resultados similares con porcentajes que oscilan entre el 0,8% y 8% para

tumores luminal A; mientras que el subtipo molecular luminal B está asociado a un pronóstico más intermedio en comparación con el subtipo molecular luminal A; el riesgo de recurrencia local, como se describe en la literatura para tumores luminal B, varía entre el 1,5% y 8,7% con un pico de incidencia en los primeros cinco años después del diagnóstico¹².

En nuestro estudio no se documentó ningún caso de recurrencia local en tumores luminal A, mientras que se reportó 1 (7,7%) caso de recurrencia local en un tumor subtipo molecular luminal B HER2 negativo y otro caso (7,7%) en un tumor luminal B HER2 positivo, información similar a la reportada en la literatura global sin observar diferencias en frecuencia de recurrencia local en los subtipos luminal B (HER2 positivo y negativo) en nuestro análisis, sobre todo teniendo en cuenta que el 100% (n=18) de los tumores luminal B HER2 positivo en nuestro estudio recibieron tratamiento con trastuzumab. A nivel descriptivo, la supervivencia global y libre de recaída fue menor en luminal B HER2 (+) y luminal B HER2 (-), respectivamente (figura 3). Cuando se analiza la localización de la recaída según el subtipo tumoral biológico, los tumores luminales tienen más probabilidades de desarrollar metástasis clínicamente aparentes a hueso, tejidos blandos y sistema reproductor femenino, mientras que los tumores RH negativos con mayor frecuencia hacen metástasis a sistema nervioso central, hígado, sitios que están asociados con una supervivencia más corta¹³. En nuestro análisis se documentaron 13 recaídas que correspondían a un 16,9% del total de la muestra y de estas el 61,5% (n=8) de los casos presentaron metástasis a hueso y el 53,8% (n=7) de los casos a ganglios linfáticos no regionales, datos similares a los descritos en la literatura, pues se trata de tumores luminales.

En cuanto a la terapia endocrina adyuvante, está recomendada a todas las pacientes con tumores luminales, independiente de la edad y del riesgo de recurrencia¹⁴. Medicamentos como el tamoxifeno reducen el riesgo de recurrencia durante los años 0-4 en casi un 50% con una disminución continua del riesgo de más del 30% durante los años 5-9. Además, la mortalidad anual por cáncer de mama decrece en un 30% durante los primeros 15 años¹⁵. Otra clase de medicamentos como los inhibidores de aromatasas (IA) han podido demostrar beneficios en comparación con tamoxifeno, tal como se demostró en el metaanálisis del grupo EBCTCG en el

año 2015, donde se evidenció una reducción de riesgo de recurrencia del cáncer en un 30%, y en el riesgo de morir por cáncer de mama en alrededor del 15% durante la primera década⁵. En nuestro estudio el 40,3% (n=31) de las pacientes recibieron terapia hormonal adyuvante *switch* con tamoxifeno, seguida de un IA y, de estos, el esquema más utilizado fue tamoxifeno-anastrozol en un 26% (n=20), elección que puede estar condicionada por las características que confieren riesgo de recurrencia en nuestra población, pues se trataba de lesiones con gran tamaño tumoral (mediana de tamaño 5 cm) y compromiso ganglionar en un 64,9% (n=50) cN1 y tumores grado II SBR en un 72,7% (n=56). El segundo esquema de manejo hormonal adyuvante que se administró con más frecuencia fue terapia inicial con IA en un 23,4% (n=18) de los casos que puede ser explicado por las características de riesgo previamente descritas y porque la gran mayoría de mujeres en nuestro análisis se encontraban en estado de menopausia al momento del inicio de la terapia 61% (n=47); en cuanto a los desenlaces de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, no se documentaron diferencias entre los diferentes grupos de tratamiento, sin embargo, a nivel descriptivo el grupo de terapia inicial con tamoxifeno presentó menores resultados (figura 3).

Con relación a la seguridad y adherencia al tratamiento hormonal adyuvante, en términos generales es bien tolerado¹⁶. Dentro de los efectos secundarios asociados con el uso de IA, está el desarrollo de osteoporosis acelerada, por lo que las pacientes que los reciben requieren la monitorización seriada de la densidad mineral ósea¹⁷. En nuestro análisis se registró un 26% (n=20) de casos de toxicidad, siendo la más frecuente aparición de artralgias 45% (n=9); el segundo evento que se presentó con más frecuencia fue la manifestación de osteoporosis en un 40% (n=8) de los casos, sin que se registrara un evento de fractura clínica, datos similares a los descritos en la literatura mundial sin que esta toxicidad pudiese condicionar interrupción del tratamiento, pues solamente se registró 1 caso (6,7%) de interrupción de este tratamiento debido a intolerancia con el manejo hormonal adyuvante, reflejo de la buena adherencia y seguridad que presentó nuestra cohorte; no obstante, se debe tener en cuenta que existen múltiples factores relacionados con la adherencia terapéutica del paciente al tratamiento. Dentro de estos se encuentran los relacionados con las organizaciones

prestadoras de salud. En el estudio de Suárez, se concluye que las principales causas de abandono detectadas se relacionaron con el sistema de seguridad social. De los pacientes objeto de este estudio, el 38,44% (n=15) aseguraron haber abandonado el tratamiento por dificultades con las autorizaciones de servicios y medicamentos¹⁸. En nuestro estudio se documentó que el 40% (n=6) de los casos presentó interrupción del tratamiento por problemas administrativos, información similar a la descrita a nivel local. Por lo demás la adherencia fue buena, ya que el 76,6% (n=56) asistió a todos los controles programados (tabla 3).

El estudio muestra el comportamiento de la enfermedad localmente avanzada, forma de presentación más frecuente en nuestro medio, pues se aprecia el patrón de uso de la manipulación hormonal, sugiriendo a nivel descriptivo que la terapia *upfront* con tamoxifeno

y las pacientes con subtipo biológico tumoral luminal B tienen peores resultados, por lo que nuestros hallazgos reflejan la necesidad de realizar un diagnóstico más temprano y brindar un tratamiento más oportuno.

Conclusiones

La mediana de supervivencia libre de enfermedad y global fue de 30,07 y 45,23 meses, respectivamente; no se describen diferencias entre los subtipos tumorales biológicos y los grupos de tratamiento, sin embargo, a nivel descriptivo en este análisis se observó que los tumores luminal A, al igual que los pacientes que recibieron terapia de manipulación hormonal con esquema *switch*, tenían mejor pronóstico, una menor frecuencia de recurrencia y mayor supervivencia global cuando se comparan con tumores luminal B y pacientes que reciben terapia inicial con tamoxifeno.

Referencias

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68:394-424.
2. Piñeros M, Sánchez R, Cendales R, et al. Características socio-demográficas, clínicas y de la atención de mujeres con cáncer de mama en Bogotá. *Revista Colombiana de Cancerología.* 2008;12(4):181-90.
3. Vasconcelos I, Hussainzada A, Berger S, et al. The St. Gallen surrogate classification for breast cancer subtypes successfully predicts tumor presenting features, nodal involvement, recurrence patterns and disease free survival. *The Breast.* 2016;29:181-5.
4. Moo TA, Sanford R, Dang Ch, et al. Overview of breast cancer therapy. *PET Clinics.* 2018;13(3):339-54.
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet.* 2015;1341-52.
6. Instituto Nacional de Cancerología-ESE. Anuario estadístico 2015. Colombia: Instituto Nacional de Cancerología-ESE; 2018. Disponible en: <https://www.cancer.gov.co/files/libros/archivos/2015>.
7. Newman LA. Epidemiology of locally advanced breast cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2019;19:195-203.
8. Romieu I, Biessy C, Carayol M, et al. Reproductive factors and molecular subtypes of breast cancer among premenopausal women in Latin America: The Precama study. *Sci Rep.* 2018; 8:13109.
9. Bonilla-Sepúlveda O, Matute-Turizo G, Severiche C. Clasificación en subtipos intrínsecos de los carcinomas de mama analizados en un centro de patología de Medellín en el año 2011. *CES Medicina.* 2015;29:12.
10. Puig-Vives M, Sánchez MJ, Sánchez-Cantalejo J. Distribution and prognosis of molecular breast cancer subtypes defined by immunohistochemical biomarkers in a spanish population-based study. *Gynecologic Oncology.* 2013;130:609-14.
11. Fragomeni SM, Sciallis A, Jeruss JS. Molecular subtypes and local-regional control of breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2018;27(1):95-120.
12. Millar EKA, Graham PH, O'Toole SA. Prediction of local recurrence, distant metastases, and death after breast-conserving therapy in early-stage invasive breast cancer using a five-biomarker panel. *J Clin Oncol.* 2009;27:4701-8.
13. Insa A, Lluch A, Prosper F. Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients. *Breast Cancer Research and Treatment.* 1999;56:67-78.
14. NCCN clinical practice guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) breast cancer version 1.2019 - march 14, 2019.
15. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2011;378:771-84.
16. Crew KD, Greenlee H, Capodice J, et al. Prevalence of joint symptoms in postmenopausal women taking aromatase inhibitors for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(25):3877-83.
17. Van Poznak C, Somerfield MR, Moy B, et al. Role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer: an American Society of Clinical Oncology-Cancer Care Ontario focused guideline update. *J Clin Oncol.* 2017;35(35):3978-86.
18. Suárez A, Guzmán C, Villa B, Gamboa O. Principales causas de abandono de tratamiento: una causa de muerte evitable en el niño con cáncer. *Revista Colombiana de Cancerología.* 2011.

Daratumumab en el manejo del mieloma múltiple refractario o recidivante: metaanálisis en red

Daratumumab for refractory or relapsed multiple myeloma: meta-analysis in red

► Andrés Jagua Gualdrón¹, Manuel Fernando Pineda²

¹ MD. Investigador de la Sociedad Colombiana de Apiterapia.

² MD, MSc(c).

Resumen

Introducción: el mieloma múltiple refractario o recidivante es un reto para los médicos tratantes. En la actualidad existen múltiples opciones terapéuticas para estos casos, sin embargo, la evidencia científica sobre su eficacia comparativa aún se encuentra en construcción.

Objetivo: comparar, a través de un metaanálisis en red, la eficacia y seguridad reportada en ensayos clínicos del daratumumab con otros tratamientos en pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario.

Metodología: se realizó una búsqueda sistemática de la literatura a través de bases de datos para la identificación de ensayos clínicos que evaluaran los efectos terapéuticos de las tecnologías en salud utilizadas en el manejo del mieloma múltiple refractario o recidivante que tuvieran un comparador común con el daratumumab. Posteriormente, se hizo un metaanálisis en red para la comparación de la eficacia, las comparaciones indirectas fueron ajustadas. Se estimaron OR y sus intervalos de confianza.

Resultados: se incluyeron siete ensayos clínicos en el metaanálisis. Cuando el comparador común fue el bortezomib/dexametasona, el daratumumab fue superior comparado con el carfilzomib (OR 0,49; IC95% 0,99, 0,7) y bortezomib/dexametasona (OR 0,26, IC95% 0,54, 0,37). Cuando el comparador común fue lenalidomida/dexametasona, el daratumumab fue superior al carfilzomib (OR 0,21, IC95% 0,13, 0,36), ixazomib (OR 0,4, IC95% 0,26, 0,83) y elotuzumab (OR 0,28, IC95% 0,18, 0,44) sobre la progresión de la enfermedad o muerte. Las reacciones adversas severas fueron similares entre los grupos.

Conclusiones: el daratumumab es una herramienta terapéutica que muestra resultados superiores en términos de la progresión de la enfermedad o muerte y con una proporción de reacciones adversas severas similar en comparación con otras alternativas terapéuticas.

Palabras clave (MESH): mieloma múltiple, agentes antineoplásicos, daratumumab, anticuerpo monoclonal, inmunoglobulina.

Abstract

Background: Refractory or recurrent multiple myeloma is a challenge for treating physicians. At present there are multiple therapeutic options for these cases, however the scientific evidence on their comparative effectiveness is still under construction.

Objective: To compare, through a network meta-analysis, the efficacy and safety reported in clinical trials of daratumumab against other treatments in patients with relapsed or refractory multiple myeloma.

Methodology: A systematic search of the literature was carried out through databases for the identification of clinical trials that evaluated the therapeutic effects of health technologies used in the management of refractory or recurrent multiple myeloma that had a common comparator with daratumumab. Subsequently, a meta-analysis network was carried out to compare the effectiveness, indirect comparisons were adjusted. ORs and their confidence intervals were estimated.

Results: Seven clinical trials were included in the meta-analysis. When the common comparator was bortezomib/dexamethasone, daratumumab was superior compared to carfilzomib (OR 0.49, IC95% 0.99, 0.7) and bortezomib/dexamethasone (OR 0.26, IC95% 0.54, 0.37). When the common comparator was lenalidomide/dexamethasone, daratumumab was superior to carfilzomib (OR 0.21, IC95% 0.13, 0.36), ixazomib (OR 0.4, IC95% 0.26, 0.83) and elotuzumab (OR 0.28, IC95% 0.18, 0.44) on disease progression or death. Severe adverse reactions were similar between the groups.

Conclusion: Daratumumab is a therapeutic tool that shows superior results in terms of disease progression or death and with a similar proportion of severe adverse reactions compared to other therapeutic alternatives.

Keywords (MeSH): Multiple myeloma, antineoplastic agents, daratumumab, monoclonal antibody, immunoglobulins.

Recibido: 10 de diciembre de 2018; aceptado: 20 de agosto de 2019

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Andrés Jagua Gualdrón. Correo electrónico: ajagua@unal.edu.co

Introducción

El mieloma múltiple (MM) es la segunda neoplasia sanguínea más común y representa el 1% de todos los tipos de cáncer en todo el mundo¹. El MM es una enfermedad que produce una alta carga, en buena medida derivada del impacto propio de la patología sobre el paciente y su familia, así como de los costos generados por la atención de la enfermedad²⁻⁴.

El manejo del MM refractario o recidivante es complejo y se considera de peor pronóstico⁵. En los últimos años, se aprobaron nuevas tecnologías para el tratamiento del MM, dentro de las cuales se encuentra el daratumumab, carfilzomib y elotuzumab, utilizados específicamente en casos de recidivancia o refractarios al manejo de primera línea⁶. Estos tratamientos sirven para mejorar los desenlaces en los pacientes con MM; aunque se han desarrollado evaluaciones económicas para su comparación, estas no deben ser el único factor para tomar la decisión sobre el tratamiento por aplicar⁷.

A pesar de los avances en el tratamiento del MM, aún muchos casos continúan siendo un reto y sigue la búsqueda de herramientas terapéuticas para su abordaje eficaz. El desarrollo de anticuerpos monoclonales en el tratamiento de esta enfermedad ha supuesto un importante avance y mejora las perspectivas para el manejo óptimo de la enfermedad en los pacientes⁸.

El CD38 es una glicoproteína transmembrana implicada en procesos de migración y adhesión celular que se expresa de forma normal en células mieloides, pero en la células del MM su expresión se da de forma significativamente mayor⁹. En la actualidad, existen algunos anticuerpos monoclonales que bloquean el CD38 y son utilizados en el manejo del MM. El daratumumab fue el primer anticuerpo monoclonal anti-CD38 aprobado para su uso como monoterapia o terapia combinada para el MM¹⁰. Estos anticuerpos inducen la apoptosis celular y efectos inmunomoduladores sobre las células que expresan el CD38¹¹.

La complejidad genética, molecular y clínica del MM produce retos para su tratamiento, más aún en casos de recidiva o refractariedad a los tratamientos disponibles¹². Algunos reportes indican que el daratumumab es una buena alternativa en el manejo del MM¹³, no obstante, ante la existencia de otras herramientas terapéuticas, se hace necesario un análisis

comparativo entre las tecnologías disponibles para el tratamiento del MM.

Los resultados mostrados por el daratumumab hacen pensar que se trata de una herramienta terapéutica de gran utilidad en los casos de MM¹⁴. No obstante, aún no existen abordajes sistemáticos que exploren la comparación entre estas tecnologías en salud. El objetivo de este trabajo de investigación fue comparar la eficacia del daratumumab con otras intervenciones en el manejo del MM refractario o recidivante.

Métodos y materiales

Se llevó a cabo una revisión sistemática y metaanálisis en red teniendo en cuenta los métodos presentados en Higgins y colaboradores¹⁵, y siguiendo los lineamientos del Prisma Statement para metaanálisis en red¹⁶.

Criterios para la inclusión de los estudios

Tipos de estudios

Ensayos clínicos controlados. Estudios publicados en inglés y español. Estudios publicados hasta el 15 de mayo del año 2017.

Tipos de pacientes

Pacientes mayores de 18 años con mieloma múltiple en recaída o refractarios al tratamiento.

Comparaciones

1. Tratamiento: lenalidomida/dexametasona versus lenalidomida/dexametasona
2. Tratamiento: bortezomib/dexametasona versus bortezomib/dexametasona

Desenlaces

Primarios

- Mortalidad
- Progresión de la enfermedad

Secundarios

- Respuesta global
- Respuesta completa
- Respuesta parcial
- Respuesta mínima
- Eventos adversos

Criterios para la identificación de los estudios

Bases de datos

La búsqueda se efectuó en las siguientes bases de datos:

- Medline (plataforma PubMed)
- Embase
- Ovid
- Lilacs

Palabras clave y estrategias de búsqueda

Para la búsqueda se emplearon las siguientes palabras clave y estrategias de búsqueda:

1. *Multiple myeloma*
2. *Myelomatosis*
3. #1 OR #2. 47.484 resultados
4. *Antineoplastic agents*
5. *Protease inhibitors*
6. *Monoclonal antibodies*
7. #4 OR #5 OR #6. 1.477.278 resultados
8. Ixazomib
9. Elotuzumab
10. Carfilzomib
11. Daratumumab
12. #8 OR #9 OR #10 OR #11. 1.153 resultados
13. Lenalidomide
14. Dexamethasone
15. #13 OR #14. 69.713 resultados
16. *Clinical trial*
17. #3 AND #7. 14.120 resultados
18. #3 AND #12. 879 resultados
19. #3 AND #7 AND #12. 636 resultados
20. #3 AND (#12 OR #15). 4.879 resultados
21. #3 AND #20 AND #16. 766 resultados
22. #3 AND #12 AND #16. 96 resultados

Otras fuentes de búsqueda

Se realizó una búsqueda de ensayos clínicos a través del registro de ensayos clínicos de los National Institutes of Health de los Estados Unidos (www.clinicaltrials.gov) y del International Clinical Trials Registry Platform de la Organización Mundial de la Salud (<http://www.who.int/ictrp/en/>). Se hizo, además, una búsqueda en las referencias bibliográficas de los estudios incluidos.

Criterios para el análisis de la información

Selección de los estudios

Dos investigadores, de manera independiente, aplicaron las estrategias de búsqueda para la identificación de resultados. Se revisaron títulos y resúmenes para la identificación de los criterios de inclusión. En caso de existir duda sobre la inclusión de un documento, se procedió a la obtención del documento total con el fin de determinar si cumplía o no con los criterios de inclusión. En caso de discordancias en los resultados de los revisores, estas fueron resueltas mediante común acuerdo.

Extracción de la información

De manera independiente dos investigadores llevaron a cabo la extracción de datos sobre los desenlaces y variables del estudio. En caso de discordancias en los resultados de los revisores, estas fueron resueltas mediante común acuerdo. Para la tabulación de la información, se utilizó el programa Microsoft Excel para Mac versión 2012.

Variables y datos

Se extrajo la información sobre: desenlaces, medicamentos suministrados, dosis, tiempo de suministro de los medicamentos, vía de administración, criterios diagnósticos utilizados, fuente de financiación, evaluación del riesgo de sesgo, sitio de realización del estudio, medición de información en el estudio. La información fue tabulada en el programa Microsoft Excel para Mac versión 2012.

Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos

Se efectuó la evaluación del riesgo de sesgo usando el instrumento Cochrane¹⁵. Este instrumento incluye las siguientes variables:

- Método de aleatorización
- Enmascaramiento o cegamiento de la asignación
- Cegamiento de los participantes del estudio
- Cegamiento en la medición del desenlace
- Reporte completo de los desenlaces presentados
- Seguimiento de los sujetos de estudio (aceptables según el cálculo del poder estadístico y tamaño muestral, pero por lo general las pérdidas deben ser menores al 20%)
- Otras fuentes de error

Cada parámetro fue calificado como SÍ (cuando la metodología sea apropiada), NO (cuando la metodología no sea apropiada) o SIN CLARIDAD (cuando no sea posible emitir un juicio de valor). La medición fue realizada por dos evaluadores de manera independiente. En caso de discordancia en la evaluación, se procedió a resolverla mediante común acuerdo.

Medición del efecto del tratamiento

Efectos relativos al tratamiento

Para cada pareja de comparaciones de variables cualitativas, se estimaron riesgos relativos con sus respectivos intervalos de confianza al 95%. Para variables cuantitativas, se estimaron diferencias de promedios con sus IC95% o diferencias estandarizadas de promedios con sus IC95% en casos en los cuales no se evaluara la misma escala de medición.

Efectos relativos a la red

La evaluación de los tratamientos se realizó teniendo en cuenta los efectos de tratamiento y su nivel de significancia como previamente se ha descrito¹⁷.

Evaluación de la heterogeneidad

En primer lugar, se buscaron fuentes de heterogeneidad clínica. La determinación de la elaboración del análisis de heterogeneidad clínica se hizo teniendo en cuenta los criterios diagnósticos utilizados, posología de los tratamientos y vías de administración. Se llevó a cabo la estimación del efecto del tratamiento utilizando un modelo de efectos aleatorios.

Métodos para la comparación directa de la información

Para las variables cualitativas, se estimaron riesgos relativos con sus IC95% y, para variables cuantitativas, diferencias de promedios con sus IC95% o diferencias estandarizadas de promedios con sus IC95%. Se estimaron bajo el modelo de efectos fijos y aleatorios.

Métodos para la comparación indirecta de la información

Se empleó un modelo de efectos aleatorios. Se aplicó el modelo NMA (*network meta-analysis*), que combina la información de comparaciones directas e

indirectas asumiendo un nivel de heterogeneidad similar entre los estudios con el fin de obtener un único indicador.

Evaluación estadística de la inconsistencia

Se hizo un análisis de la similaridad de los efectos de tratamiento producto de comparaciones directas e indirectas con el fin de determinar la consistencia en la medición del efecto.

Análisis de la geometría de la red

Se realizó una gráfica de la geometría de la red. De acuerdo con el número de pacientes en cada punto de la red, se dibujaron los nodos de la red; el tamaño de las líneas que unen los nodos fue presentado según el número de estudios.

Control de sesgos

Los criterios de selección y exclusión claramente definidos en esta metodología permiten reducir el sesgo de la revisión. También, la inclusión de otras fuentes de búsqueda para la identificación de literatura gris permitió reducir el riesgo de sesgo de publicación.

Análisis de sensibilidad

Se realizó un análisis de sensibilidad excluyendo los estudios con alto riesgo de sesgo.

Análisis por subgrupos

Se efectuó un análisis por subgrupos, teniendo así:

1. Severidad de la enfermedad
2. Posología/vías de administración

Manejo de datos perdidos

En caso de encontrar datos perdidos, se escribió al autor de correspondencia de los estudios incluidos para preguntar por ellos. Se esperó por siete días esta información.

Criterios de exclusión

Estudios que no reporten al menos el 50% de la información sobre resultados de sus desenlaces.

Resultados

Se realizó un metaanálisis en red con el fin de comparar el efecto del daratumumab con otras tecnologías utilizadas en pacientes con MM refractario

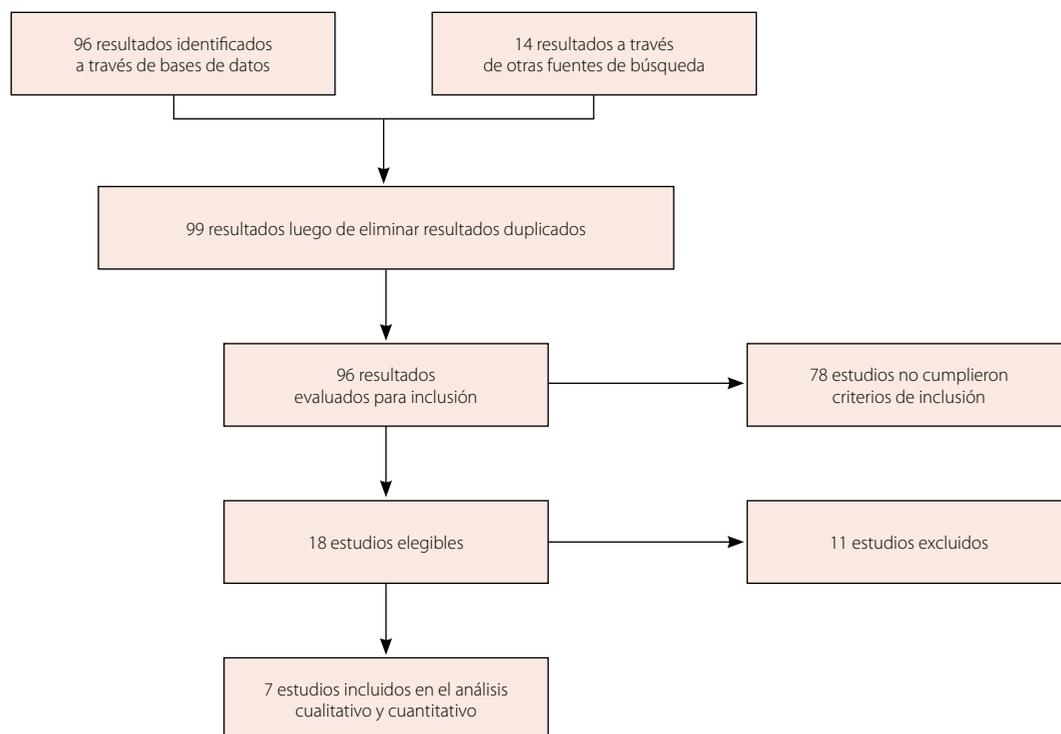


Figura 1. Diagrama de flujo del estudio

o recidivante. A través de la búsqueda sistemática, se documentaron inicialmente 1.153 resultados potenciales, de los cuales fueron incluidos 7 (figura 1).

Se construyó el diagrama de red utilizado para las comparaciones en el presente estudio (figura 2).

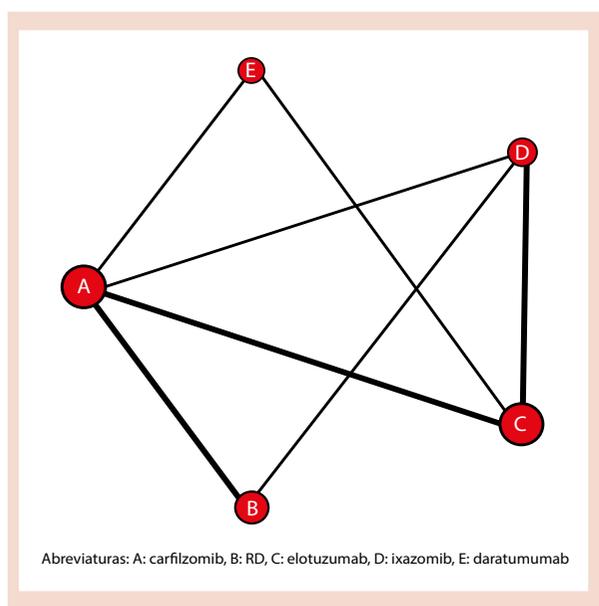


Figura 2. Figura de la red, comparación contra RD.

Se hizo una evaluación de calidad de los estudios que fueron incluidos. La falta de cegamiento en la intervención sobre los participantes del estudio fue la razón más frecuente por la cual se calificó como un motivo de alto riesgo de sesgo (ver figura 3).

Se encontraron dos grupos comparadores comunes que permitieron la evaluación de la red (bortezomib/dexametasona y lenalidomida/dexametasona).

El daratumumab mostró una menor proporción de pacientes con progresión o muerte cuando se comparó con todos los tratamientos.

El carfilzomib y daratumumab mostraron mayores proporciones de pacientes con respuesta favorable al tratamiento. El elotuzumab no evidenció efecto significativo al compararse con el bortezomib. El daratumumab reportó una mayor proporción de pacientes

	25%	50%	75%	100%
Generación de la secuencia aleatoria				
Sesgos de selección				
Cegamientos de los participantes				
Cegamiento en la evaluación de los desenlaces				
Reporte selectivo de los desenlaces				
Datos incompletos de los desenlaces				

Figura 3. Resumen del riesgo de sesgo en los estudios.

Tabla 1. OR para progresión de la enfermedad o muerte

Comparador común bortezomib/dexametasona				
Tratamiento	Carfilzomib	Bortezomib	Elotuzumab	Daratumumab
Carfilzomib		0,53	0,95	1,43
IC95%		0,41, 0,59	0,43, 2,08	1,01, 2,01
Bortezomib	1,87		1,77	2,68
IC95%	1,44, 2,43		0,85, 3,77	1,84, 2,89
Elotuzumab	1,06	0,56		5,71
IC95%	0,48, 2,33	0,27, 1,17		3,29, 9,93
Daratumumab	0,7	0,37	0,18	
IC95%	0,49, 0,99	0,26, 0,54	0,1, 0,3	

Comparador común RD					
Tratamiento	Carfilzomib	RD	Elotuzumab	Ixazomib	Daratumumab
Carfilzomib		0,84	1,33	1,96	4,86
IC95%		0,64, 1,11	1, 1,76	1,46, 2,83	3,37, 6,88
RD	1,18		1,35	1,37	3,05
IC95%	0,87, 1,54		0,98, 1,35	1,01, 1,85	2,08, 4,46
Elotuzumab	1,14	0,74		2,26	5,54
IC95%	0,75, 1,72	0,54, 1,01		1,66, 3,07	3,82, 8,03
Ixazomib	0,51	0,73	0,44		2,46
IC95%	0,38, 0,68	0,54, 0,98	0,33, 0,6		1,7, 3,55
Daratumumab	0,21	0,33	0,18	0,41	
IC95%	0,15, 0,3	0,22, 0,48	0,12, 0,26	0,28, 0,59	

* El grupo de referencias se presenta en las filas. BD: bortezomib dexametasona, RD: lenalidomida/dexametasona

con respuesta al tratamiento comparado con RD, elotuzumab e ixazomib, pero efecto similar cuando se comparó con el carfilzomib.

Las reacciones adversas fueron frecuentes y se presentaron con mayor proporción como resultado del uso de daratumumab y carfilzomib en comparación con bortezomib. El elotuzumab mostró mayores proporciones de reacciones adversas en comparación con los demás tratamientos.

Discusión

Se realizó un metaanálisis con comparaciones indirectas para evaluar el efecto del uso del daratumumab en pacientes con MM refractario o recidivante. Aunque el daratumumab es un medicamento utilizado en el manejo de esta enfermedad, aún no existe suficiente evidencia, emanada de comparaciones directas, contra otros tratamientos disponibles^{18,19}.

Los resultados indican que el daratumumab tiene una menor proporción de pacientes con progresión de

Tabla 2. Respuesta global

Comparador común bortezomib/dexametasona				
Tratamiento	Carfilzomib	Bortezomib	Elotuzumab	Daratumumab
Carfilzomib OR		2,97	2,58	1,18
IC95%		2,26, 3,89	1,25, 5,3	0,82, 1,71
Bortezomib	0,33		0,85	0,39
IC95%	0,25, 0,44		0,44, 1,66	0,36, 0,58
Elotuzumab	0,39	1,17		0,46
IC95%	0,19, 0,8	0,6, 2,27		0,23, 0,96
Daratumumab	0,85	2,56	2,18	
IC95%	0,58, 1,22	1,72, 3,81	1,1, 4,41	

Comparador común RD					
Tratamiento	Carfilzomib	RD	Elotuzumab	Ixazomib	Daratumumab
Carfilzomib		3,38	0,57	0,43	1,05
IC95%		2,36, 4,85	0,34, 0,94	0,26, 0,7	0,57, 1,94
RD	0,29		0,52	0,69	0,28
IC95%	0,20, 0,42		0,36, 0,73	0,49, 0,67	0,17, 0,45
Elotuzumab	1,76	1,92		0,75	1,85
IC95%	1,06, 2,96	1,35, 2,73		0,46, 1,22	1,01, 3,39
Ixazomib	2,35	1,44	1,33		0,4
IC95%	1,43, 3,86	1,02, 2,02	0,82, 2,18		0,22, 0,74
Daratumumab	1,54	3,56	2,86	2,47	
IC95%	0,52, 1,74	2,18, 5,81	1,75, 4,66	1,36, 4,51	

* El grupo de referencias se presenta en las filas. BD: bortezomib dexametasona, RD: lenalidomida/dexametasona

la enfermedad o muerte en comparación con los demás tratamientos, es decir, tiene un impacto positivo sobre la enfermedad. En un estudio reciente, el uso del daratumumab como monoterapia ha mostrado resultados favorables y superiores a los reportados para otros tratamientos²⁰. Así mismo, el seguimiento en el tiempo de los desenlaces en ensayos clínicos que evalúan su efecto en combinación con otros tratamientos demuestra que los resultados favorables del daratumumab se incrementan con el tiempo y logran la reducción del riesgo de progresión del MM en un 69%²¹. Metaanálisis publicados recientemente reportan que, en efecto, los resultados del presente estudio son concordantes²².

El elotuzumab es otro tratamiento que ha mostrado beneficios significativos en el manejo del MM refractario o recidivante²³; los resultados del presente estudio, sin embargo, reportan que el daratumumab tiene efectos superiores. En buena medida estos resultados favorables son resultado de

Tabla 3. Reacciones adversas severas

Comparador común bortezomib/dexametasona					
Tratamiento	Carfilzomib	Bortezomib	Elotuzumab	Daratumumab	
Carfilzomib OR		1,7	1,16	0,9	
IC95%		1,31, 2,22	0,48, 2,76	0,56, 1,43	
Bortezomib	0,58		0,67	0,52	
IC95%	0,45, 0,76		0,34, 1,82	0,35, 0,76	
Elotuzumab	0,87	1,61		0,78	
IC95%	0,36, 2,08	0,81, 3,17		0,31, 1,96	
Daratumumab	1,12	1,91	1,29		
IC95%	0,7, 1,78	1,3, 2,82	0,51, 3,25		

Comparador común RD					
Tratamiento	Carfilzomib	RD	Elotuzumab	Ixazomib	Daratumumab
Carfilzomib		2,96	0,24	0,86	0,81
IC95%		1,88, 3,46	0,17, 0,33	0,65, 1,15	0,51, 1,1
RD	0,39		0,29	1,09	0,89
IC95%	0,28, 0,53		0,2, 0,4	0,81, 1,46	0,64, 1,29
Elotuzumab	4,21	3,52		3,62	3,4
IC95%	3,05, 5,83	2,51, 4,92		2,61, 5,03	2,41, 4,8
Ixazomib	1,16	0,91	0,28		0,94
IC95%	0,87, 1,55	0,68, 1,22	0,2, 0,38		0,69, 1,28
Daratumumab	1,24	1,29	0,29	1,07	
IC95%	0,91, 1,68	0,92, 1,79	0,21, 0,42	0,78, 1,45	

* El grupo de referencias se presenta en las filas. BD: bortezomib/dexametasona, RD: lenalidomida/dexametasona

la especificidad de las tecnologías sobre los procesos fisiopatológicos de la enfermedad²⁴. La combinación del daratumumab con lenalidomida/dexametasona parece generar mejores resultados que cuando se

utiliza en conjunto con bortezomib/dexametasona, no obstante, no existe una comparación directa para esta observación.

Los tratamientos evaluados mostraron una proporción significativa de reacciones adversas severas como consecuencia de su uso. Existe controversia, en el caso del daratumumab o elotuzumab, sobre si estas reacciones son resultado directo de ellos o son consecuencia de la exposición continua a medicamentos como lenalidomida²⁵. Futuros estudios deberán explorar la relación de su uso con la seguridad del tratamiento.

Este estudio tiene algunas limitaciones. Si bien los estudios incluidos mostraron un bajo riesgo de sesgo, los resultados explorados derivan en su mayoría de comparaciones indirectas. Las comparaciones indirectas no son la forma óptima de construir la evidencia científica, sin embargo, ante la ausencia de ensayos clínicos que comparen todos los tratamientos posibles, son una buena fuente de información para la toma de decisiones²⁶. Es fundamental en todo caso asumir con cautela los resultados expuestos, debido a que podrían ocurrir diferencias entre las estimaciones indirectas y las mediciones directas²⁷. Es esencial resaltar que en el presente estudio las comparaciones indirectas fueron realizadas utilizando métodos de ajuste que permiten reducir el riesgo de error.

En conclusión, puede apreciarse que el daratumumab posee un efecto superior a otros tratamientos en el manejo del MM refractario o recidivante y, por lo tanto, es aconsejable su uso en el manejo de estos pacientes.

Referencias

1. Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, Morton LM, Jemal A, Flowers CR. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin* [internet]. 2016;66(6):443-59. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21357>
2. Rajkumar SV, Harousseau JL. Next-generation multiple myeloma treatment: a pharmacoeconomic perspective. *Blood* [internet]. 2016;128(24):2757-64. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood-2016-09-692947>
3. Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *Br J Haematol* [internet]. 2016;175(2):252-64. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/bjh.14213>
4. Hulin C, Hansen T, Heron L, Pughe R, Streetly M, Plate A, et al. Living with the burden of relapse in multiple myeloma from the patient and physician perspective. *Leuk Res* [internet]. 2017;59:75-84. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0145212617304411>
5. Sonneveld P, Broijl A. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Haematologica* [internet]. 2016;101(4):396-406. Disponible en: <http://www.haematologica.org/lookup/doi/10.3324/haematol.2015.129189>
6. Zagouri F, Terpos E, Kastritis E, Dimopoulos MA. Emerging antibodies for the treatment of multiple myeloma. *Expert Opin Emerg Drugs* [internet]. 2016;21(2):225-37. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14728214.2016.1186644>
7. Cook R. Economic and clinical impact of multiple myeloma to managed care. *J Manag Care Pharm* [internet]. 2008;14(7 Suppl):19-25. Disponible en: <http://www.jmcp.org/doi/10.18553/jmcp.2008.14.S7-A.19>

8. Jelinek T, Hajek R. Monoclonal antibodies - A new era in the treatment of multiple myeloma. *Blood Rev* [internet]. 2016;30(2):101-10. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0268960X1500065X>
9. Deaglio S, Mehta K, Malavasi F. Human CD38: a (r)evolutionary story of enzymes and receptors. *Leuk Res* [internet]. 2001;25(1):1-12. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014521260000093X>
10. Van de Donk NW, Janmaat ML, Mutis T, Lammerts van Bueren JJ, Ahmadi T, Sasser AK, et al. Monoclonal antibodies targeting CD38 in hematological malignancies and beyond. *Immunol Rev* [internet]. 2016;270(1):95-112. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/immr.12389>
11. Van de Donk NW, Richardson PG, Malavasi F. CD38 antibodies in multiple myeloma: back to the future. *Blood*. 2018;131(1):13-29.
12. Bergsagel PL. Where we were, where we are, where we are going: progress in multiple myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* [internet]. 2014;34:199-203. Disponible en: <http://meetinglibrary.asco.org/content/114000199-144>
13. Blair HA. Daratumumab: a review in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Drugs* [internet]. 2017;77(18):2013-24. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s40265-017-0837-7>
14. Plesner T, Krejcik J. Daratumumab for the treatment of multiple myeloma. *Front Immunol* [internet]. 2018;9:1228. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2018.01228/full>
15. Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0* [updated March 2011]. In: *The Cochrane Collaboration*. 2011. table 7.7.a: Formulae for combining groups.
16. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol* [internet]. 2009;62(10):e1-34. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895435609001802>
17. Rucker G, Schwarzer G. Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. *BMC Med Res Methodol* [internet]. 2015;15(1):58. Disponible en: <http://bmcmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12874-015-0060-8>
18. Moreau P, Van de Donk NW, San Miguel J, Lokhorst H, Nahi H, Ben-Yehuda D, et al. Practical considerations for the use of daratumumab, a novel CD38 monoclonal antibody, in myeloma. *Drugs* [internet]. 2016;76(8):853-67. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s40265-016-0573-4>
19. De Weers M, Tai YT, Van der Veer MS, Bakker JM, Vink T, Jacobs DC, et al. Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors. *J Immunol* [internet]. 2011;186(3):1840-8. Disponible en: <http://www.jimmunol.org/cgi/doi/10.4049/jimmunol.1003032>
20. Park SS, Eom HS, Kim JS, Koh Y, Choi CW, Lee JJ, et al. Brief report: clinical experiences after emergency use of daratumumab monotherapy for relapsed or refractory multiple myeloma in real practice. *Jpn J Clin Oncol* [internet]. 2019;49(1):92-5. Disponible en: <https://academic.oup.com/jjco/advance-article/doi/10.1093/jjco/hyy177/5200489>
21. Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, Avet-Loiseau H, Mark TM, Spicka I, et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of Castor. *Haematologica* [internet]. 2018;103(12):2079-87. Disponible en: <http://www.haematologica.org/lookup/doi/10.3324/haematol.2018.194118>
22. Luo XW, Du XQ, Li JL, Liu XP, Meng XY. Treatment options for refractory/relapsed multiple myeloma: an updated evidence synthesis by network meta-analysis. *Cancer Manag Res* [internet]. 2018;10:2817-23. Disponible en: <https://www.dovepress.com/treatment-options-for-refractoryrelapsed-multiple-myeloma-an-updated-e-peer-reviewed-article-CMAR>
23. Maiese EM, Ainsworth C, Le Moine JG, Ahdesmäki O, Bell J, Hawe E. Comparative efficacy of treatments for previously treated multiple myeloma: a systematic literature review and network meta-analysis. *Clin Ther* [internet]. 2018;40(3):480-94.e23. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014929181830047X>
24. Rodríguez-Otero P, Paiva B, Engelhardt M, Prósper F, San Miguel JF. Is immunotherapy here to stay in multiple myeloma? *Haematologica* [internet]. 2017;102(3):423-32. Disponible en: <http://www.haematologica.org/lookup/doi/10.3324/haematol.2016.152504>
25. Suzuki K, Dimopoulos MA, Takezako N, Okamoto S, Shinagawa A, Matsumoto M, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone in East Asian patients with relapsed or refractory multiple myeloma: subgroup analyses of the phase 3 Pollux study. *Blood Cancer J* [internet]. 2018;8(4):41. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41408-018-0071-x>
26. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott DA, Itzler R, Cappelleri JC, et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: report of the Ispor task force on indirect treatment comparisons good research practices: part 2. *Value Health* [internet]. 2011;14(4):429-37. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301511013283>
27. Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *Int J Technol Assess Health Care* [internet]. 2008;24(2):170-7. Disponible en: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0266462308080240

Quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, basada en el esquema ciclofosfamida, doxorubicina, taxanos con y sin trastuzumab, de acuerdo con la sobreexpresión de HER2

Neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer locally advanced, treated with doxorubicin and cyclophosphamide and taxanes with or without trastuzumab

► Jesús Sánchez¹, Sandra Díaz², Luis Guzmán³, Diego González⁴, Alicia Quiroga Echeverri⁵, David López⁶

¹ Internista, oncólogo clínico, magister en Epidemiología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología (Bogotá, D.C., Colombia).

² Cirujana, especialista en Cirugía de Seno y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Cancerología (Bogotá, D.C., Colombia).

³ Ginecólogo, especialista en Cirugía de Seno y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Cancerología (Bogotá, D.C., Colombia).

⁴ Internista, Fellow Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología (Bogotá, D.C., Colombia).

⁵ Internista, oncóloga clínica, Hospital Pablo Tobón Uribe (Medellín, Colombia).

⁶ Especialista en Epidemiología Clínica (Bogotá, D.C., Colombia).

Resumen

Introducción: a nivel mundial el empleo de esquemas de quimioterapia neoadyuvante en la enfermedad localmente avanzada de la mama es una práctica de uso rutinario que aumenta la respuesta clínica al disminuir el tamaño tumoral e incrementar la posibilidad de cirugía conservadora.

Objetivos: describir las respuestas a partir del esquema de quimioterapia neoadyuvante que se emplea de forma rutinaria AC (doxorubicina y ciclofosfamida), más taxanos con o sin trastuzumab.

Métodos: el estudio es observacional descriptivo prospectivo, llevado a cabo entre octubre de 2012 y mayo de 2014, donde se incluyeron mujeres mayores de 18 años seleccionadas por conveniencia, con diagnóstico confirmado por histopatología de cáncer de mama epitelial infiltrante en estadios clínicos IIB, IIIA, IIIB y IIIC según la definición de la AJCC, con estado funcional menor o igual a 2 y estudios de extensión negativos para enfermedad metastásicos no mayores a dos meses.

Resultados: la muestra total fue de 109 mujeres; el promedio de edad fue de 53,3 años, la mediana de tamaño tumoral fue de 5 cm, el 85,4% cumplieron el tratamiento propuesto, la frecuencia de los cuatro grupos intrínsecos fue en su orden luminal B1 (41,2%), luminal A (17,5%), triple negativo (17,5%), luminal B2 (16,5%) y HER2 (7,2%). Se realizaron 31 cirugías conservadoras. Con respuesta patológica completa global del 19,7%. La respuesta patológica fue mayor en el subgrupo triple negativo (33,3%) y en los pacientes con sobreexpresión de HER2 (38,9%) y muy baja en luminal A (5,6%).

Conclusiones: la quimioterapia neoadyuvante secuencial basada en AC, seguida por taxanos, asociada o no a trastuzumab según la sobreexpresión de HER2 mejora de manera importante la respuesta patológica completa y aumenta el número de cirugías conservadoras con mínima toxicidad limitante en las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, en el Instituto Nacional de Cancerología, comparado con la literatura internacional.

Palabras clave (DeCS): neoplasias de la mama, quimioterapia adyuvante, ciclofosfamida, doxorubicina, taxanos, trastuzumab.

Abreviaturas: AC: doxorubicina y ciclofosfamida, AJCC: American Joint Committee on Cancer, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, NCCN: National Comprehensive Cancer Network.

Recibido: 8 de febrero de 2019; **aceptado:** 16 de septiembre de 2019

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Oswaldo Sánchez. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá-Colombia. Calle 1ª # 9-85.

Correo electrónico: jsanchez@cancer.gov.co; oswaldo33sanchez@gmail.com

Abstract

Background: The actual use of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer locally advanced is an indication, that raises the chance to reduce the size of the tumor and perform conservative surgery.

Objective: Describe the response to chemotherapy AC (doxorubicin and cyclophosphamide) and taxanes with or without trastuzumab usually administered in the neoadjuvant therapy.

Methods: The study is a observational descriptive prospective, made between october 2012 and may 2014, including women older than 18 years selected by convenience, with diagnosis by histopathology of infiltrating epithelial breast cancer with clinical stage IIB, IIIA, IIIB and IIIC according to the classification of AJCC, with functional status less or equal to 2 and negative extension studies to metastatic disease no more than two months.

Results: The total sample was of 109 women, the average age was 53.3 years, the median tumor size was about 5 cm 85.4% of the women complete the whole treatment. The frequency of the intrinsic groups goes as it follows, luminal B1 (41.2%), luminal A (17.5%), triple negative (17.5%), luminal B2 (16.5%) and HER2 (7.2%). 31 conservative surgeries were performed. The global pathological complete response was of 19.7%. The biggest pathological response was in the triple negative subgroup 33.3% and in patient with overexpression of HER2 the response was 38.9%; luminal A response was quite low 5.6%.

Conclusion: The neoadjuvant sequential chemotherapy based on AC protocol follow up by taxanes associated or not to trastuzumab according to the over-expression of HER2, improves pathologic complete response, and rise the number of conservative surgeries with minimal toxicity in the patients with breast cancer locally advanced in the Instituto Nacional de Cancerología, with similar results compared to the international literature.

Keywords (MeSH): Breast neoplasms, chemotherapy, adjuvant, cyclophosphamide, doxorubicin, taxanes, trastuzumab.

Introducción

Según Globocan 2018, a nivel mundial el cáncer de mama es la primera causa de mortalidad y de incidencia en mujeres.

Colombia ocupa el primer lugar en prevalencia con 39.330 casos y en incidencia con 13.380 casos nuevos; en mortalidad ocupa el cuarto puesto con 3.702 casos¹.

La supervivencia disminuye con relación al estadio clínico de la enfermedad, siendo más alto el riesgo de morir en pacientes considerados con estadios localmente avanzados (IIB, IIIA, IIIB y IIIC)².

La quimioterapia neoadyuvante está indicada como tratamiento en cáncer de mama localmente avanzado para disminuir el tamaño tumoral y aumentar la posibilidad de cirugías conservadoras³; por otro lado, evalúa la quimiosensibilidad *in vivo* y se logran controlar posibles micrometástasis⁴. Se ha sugerido que alcanzar una respuesta patológica completa mejora la supervivencia libre de enfermedad y en algunos casos la supervivencia global, como en los tumores triple negativos y HER2 positivos⁵.

La mitad de las pacientes con cáncer de mama tratadas en el Instituto Nacional de Cancerología se diagnostica en estadios avanzados⁶. Un estudio realizado en la institución sobre quimioterapia neoadyuvante para cáncer de mama en estadios localmente avanzados con cuatro ciclos basados en antraciclina mostró que el 10% de las pacientes lograron una respuesta

patológica completa⁷. Basados en los anteriores resultados y en otros estudios^{8,9}, se decidió administrar tratamiento neoadyuvante con esquemas a base de antraciclina, taxanos y trastuzumab de acuerdo con la sobreexpresión de HER2.

El objetivo de este estudio es describir la respuesta clínica, patológica y la proporción de cirugías conservadoras en pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante basada en esquema de cuatro ciclos de doxorubicina y ciclofosfamida, seguido de cuatro ciclos de taxanos con o sin trastuzumab de acuerdo con sobreexpresión del oncogén HER2.

Métodos

El estudio es observacional descriptivo prospectivo, realizado entre octubre de 2012 y mayo de 2014, que incluyó mujeres seleccionadas por conveniencia, mayores de 18 años de edad con diagnóstico confirmado por histopatología de cáncer de mama epitelial infiltrante en estadios clínicos IIB, IIIA, IIIB y IIIC, según la definición del American Joint Committee on Cancer (AJCC)¹⁰, con estado funcional menor o igual a 2, conforme con el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) con estudios de extensión negativos para enfermedad metastásica no mayores a dos meses. Se excluyeron pacientes que recibieron tratamiento oncológico previo para cáncer de mama, en primer trimestre de embarazo, con contraindicación para recibir

antraciclinas, con disfunción hepática y renal severa, sin métodos de planificación seguros y antecedentes de otros cánceres, excepto melanomas y carcinoma del cuello uterino *in situ*. Este estudio tuvo aprobación por el comité de ética institucional independiente del Instituto Nacional de Cancerología según acta 16 de 2012, y todas las pacientes involucradas aceptaron y firmaron de manera libre y voluntaria el consentimiento y la información para la participación en el estudio.

Las pacientes fueron tratadas con quimioterapia neoadyuvante basada en esquema de cuatro ciclos de doxorubicina y ciclofosfamida, seguida de cuatro ciclos de taxanos con o sin trastuzumab de acuerdo con sobreexpresión del oncogén HER2. Las pacientes recibieron en el día uno 600 mg/m² de ciclofosfamida más 60 mg/m² de doxorubicina en infusión endovenosa, que se repetía cada 21 días por cuatro ciclos; posteriormente, recibieron 80 mg/m² de paclitaxel cada siete días durante 12 semanas o 100 mg/m² de docetaxel en el primer día y luego cada tres semanas por cuatro ciclos. Los pacientes con sobreexpresión de HER2, evaluados con más de tres cruces por inmunohistoquímica (HercepTest™, Dako) o positivo para fluorescencia *in situ* hybridization, FISH (Vysis TP53/CEP 17™, Vysis Inc.), recibieron trastuzumab a una dosis inicial de 4 mg/kg en el día uno, seguido de 2 mg/kg/semana por 12 semanas u 8 mg/kg en el día uno seguido de 6 mg/kg cada 3 semanas por 4 ciclos. Las pacientes sin expresión del HER2 solo recibieron el esquema mencionado de quimioterapia. Al finalizar el tratamiento las pacientes fueron llevadas a tratamiento quirúrgico locorregional. El tratamiento complementario se realizó siguiendo protocolos institucionales¹¹ y los lineamientos de las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN)¹².

El tiempo de seguimiento de las pacientes fue desde el momento del reclutamiento hasta la cirugía definitiva de mama. Se efectuó una evaluación inicial en donde se recolectó la edad, con estado funcional según ECOG, aspectos clínicos como clasificación TNM y estadio de la enfermedad de acuerdo con la AJCC¹⁰, características histopatológicas del tumor que incluían el tipo histológico, el grado de diferenciación, invasión linfocelular, presencia de receptores para estrógenos, progesterona y HER2 o FISH. Se categorizaron las características inmunohistoquímicas en los cuatro grupos intrínsecos, según la clasificación reportada por

Perou y Sørlie¹³⁻¹⁵ y se denominó luminal A: receptor de estrógenos (RE) y/o receptor de progestágenos (RP) positivo, HER2 negativo, Ki67 bajo (menor o igual del 14%); luminal B1 (HER2 negativo): RE y/o RP positivo, HER2 negativo, Ki67 alto; luminal B2 (HER2 positivo): RE y/o RP positivo, cualquier Ki67 y sobreexpresión o amplificación de HER2; triple negativo: RE y RP negativo, HER2 negativo. En el caso del marcador para proliferación celular Ki67, fue categorizado en dos grupos: bajo para valores inferiores o iguales al 14% y alto para niveles mayores del 14%¹⁵. Cada control fue realizado posterior a la aplicación del esquema de quimioterapia (aproximadamente tres semanas). En cada uno se evaluaron los efectos secundarios y la respuesta clínica al tratamiento. Los efectos secundarios fueron graduados utilizando los criterios del Common Terminology Criteria for Adverse Events del Instituto Nacional de Cáncer (EE.UU.)¹⁶. La respuesta clínica fue evaluada según los parámetros de la Organización Mundial de la Salud¹⁷. Se consideró respuesta completa cuando hubo desaparición del tumor determinado por dos seguimientos clínicos separados por cuatro semanas; respuesta parcial, cuando hubo disminución del 50% o más del producto entre el diámetro mayor y el diámetro perpendicular del tumor; enfermedad estable, cuando dicho producto es menor del 50% o no hay aumento de más del 25%; y progresión, cuando hubo un incremento del tamaño del tumor en un 25%. La información fue recolectada por un especialista en oncología clínica y cirugía de tejidos blandos, con el apoyo de un coordinador operativo que evaluaba la calidad de los datos obtenidos. Los datos fueron digitados en una hoja de cálculo de Microsoft Excel™ estandarizada para su uso.

De acuerdo con la respuesta clínica del paciente, el grupo de cirugía de seno y tejidos blandos definía realizar la cirugía conservadora o radical. Con el reporte del análisis histopatológico definitivo del espécimen, el grupo investigador determinó la respuesta patológica completa, que se definió como ausencia de cáncer invasivo en la mama, pero se aceptó la presencia de cáncer *in situ* y en la axila ausencia de tumor^{18,19}.

El análisis descriptivo se llevó a cabo utilizando medidas de frecuencia absoluta y relativa en el caso de las variables cualitativas. Para las variables cuantitativas se resumió la información con medidas de tendencia central (promedios o medianas) y medidas de dispersión

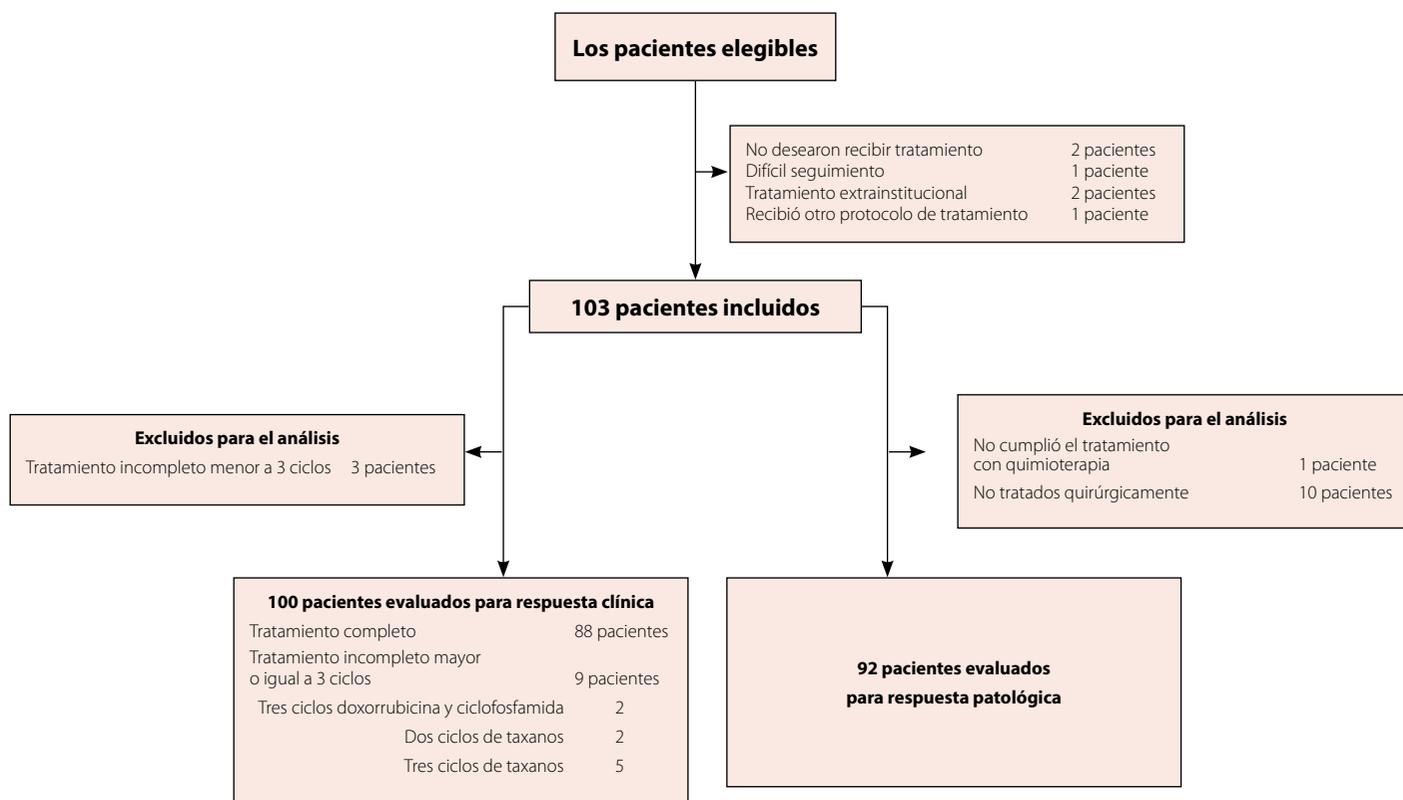


Figura 1. Selección de pacientes.

(desviaciones estándar o rangos intercuartílicos). Se validó el supuesto de normalidad mediante la prueba de Shapiro-Wilk de las variables cuantitativas. Se consideró tratamiento completo cuando se cumplió la totalidad del esquema de quimioterapia propuesto. La respuesta clínica fue evaluada en pacientes que recibieron por lo menos tres ciclos de quimioterapia, y la respuesta patológica se evaluó en pacientes que cumplieron el tratamiento y fueron llevados a cirugía. El análisis estadístico de los datos fue realizado en el software Stata Statistical Software: Release 11 (StataCorp. 2009. College Station, TX: StataCorp LP) licenciado para el Instituto Nacional de Cancerología.

Resultados

De 109 pacientes elegibles, 6 de ellas manifestaron no recibir el tratamiento o fueron tratadas en otra institución, las cuales fueron excluidas del análisis de la información (figura 1). El promedio de edad de las pacientes incluidas fue 53,3 años (desviación estándar de 9,3 años) (prueba de Shapiro-Wilk $p=0,39$). En la tabla 1 se resumen las características clínicas e histopatológicas de las pacientes incluidas en el estudio.

La prueba de FISH fue realizada en 11 pacientes con HER2 equivoco y en 2 pacientes con HER2 equivoco extrahospitalario, pero que en la revisión posterior fueron negativos. La mediana del tamaño tumoral fue 5,0 cm (rango intercuartílico RIQ 1,3 cm) (prueba de Shapiro-Wilk $p=0,07$).

La frecuencia de los cuatro grupos intrínsecos según sus características inmunohistoquímicas fue, en su orden, luminal B1 (41,2 %), luminal A (17,5 %), triple negativo (17,5 %), luminal B2 (16,5 %) y HER2 (7,2 %). Esta información solo fue posible en 93 pacientes debido a que no hubo disponibilidad del marcador Ki67 en 10 pacientes.

El 85,4% (88) de los pacientes cumplieron el esquema de tratamiento propuesto (figura 1), de los cuales el taxano más utilizado fue paclitaxel en el 81,1% y 18,9% recibió docetaxel. Solo 27 pacientes recibieron tratamiento con trastuzumab.

En la tabla 2 se presenta la respuesta clínica evaluada en 100 pacientes, quienes cumplieron parcial o totalmente el tratamiento propuesto (ver métodos), según la expresión o no de HER2. Se debe destacar que tres pacientes solo completaron dos ciclos de tratamiento con

Tabla 1. Características clínicas e histopatológicas de mujeres con cáncer de mama, pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante basada en esquema de cuatro ciclos de doxorubicina y ciclofosfamida, seguida de cuatro ciclos de taxanos o sin trastuzumab de acuerdo con sobreexpresión del oncogén HER2 (n=103).

Características clínicas	n	%
<i>Régimen de seguridad social</i>		
Contributivo	61	59,2
Subsidiado	36	34,9
Vinculado	6	5,8
<i>ECOG</i>		
0	41	39,8
1	62	60,2
<i>Tamaño tumoral</i>		
T2	24	23,3
T3	19	18,4
T4a	1	1,0
T4b	59	57,3
<i>Estado ganglionar clínico</i>		
N0	6	5,8
N1	58	56,4
N2	34	33,0
N3	5	4,8
<i>Estadio clínico</i>		
IIB	20	19,4
IIIA	20	19,4
IIIB	58	56,3
IIIC	5	4,8
<i>Tipo histológico</i>		
Carcinoma ductal	100	97,1
Carcinoma lobulillar	2	1,9
Carcinoma mucinoso	1	1,0
<i>Grado de diferenciación</i>		
Grado I	4	3,9
Grado II	68	66,0
Grado III	31	30,1
<i>Receptor de estrógenos</i>		
Positivo	75	72,8
Negativo	28	27,2
<i>Receptor de progesterona</i>		
Positivo	75	72,8
Negativo	28	27,2
Triple negativo	17	16,5
<i>Receptor HER2</i>		
0 y +	72	69,9
++	11	10,7
+++	20	19,4
FISH positivo de pacientes con receptor HER2 ++*	3	23,1
<i>Ki67**</i>		
Alto	82	88,2
Bajo	11	11,8

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

FISH: fluorescence in situ hybridization

* Ver resultados.

** Los valores de Ki67 solo fueron reportados en 93 pacientes.

Tabla 2. Respuesta clínica en mujeres con cáncer de mama tratadas con quimioterapia neoadyuvante según expresión HER2

Respuesta clínica	Esquema de tratamiento completo ¹ (n=88) % (n)		Esquema de tratamiento incompleto ² (n=12) % (n)		Esquema de tratamiento ³ (n=100) % (n)	
	HER2-	HER2+	HER2-	HER2+	HER2-	HER2+
Completa	21,2 (14)	22,7 (5)	9,1 (1)	100,0 (1)	19,5 (15)	26,1 (6)
Parcial	53,0 (35)	50,0 (11)	36,4 (4)	-	50,7 (39)	47,8 (11)
Estable	24,2 (16)	24,3 (6)	27,3 (3)	-	24,7 (19)	26,1 (6)
Progresión	1,5 (1)	-	27,3 (3)	-	5,2 (4)	-
Total	100 (66)	100 (22)	100 (11)	100 (1)	100 (77)	100 (23)

¹ Esquema de cuatro ciclos de doxorubicina y ciclofosfamida, seguido de cuatro ciclos de taxanos con o sin trastuzumab de acuerdo con sobreexpresión del oncogén HER2.

² Esquema parcial de tratamiento: dos pacientes tres ciclos doxorubicina y ciclofosfamida, tres pacientes cuatro ciclos de doxorubicina y ciclofosfamida, dos pacientes dos ciclos de taxanos y cinco pacientes recibieron tres ciclos de taxanos.

³ Sumatoria de ambos esquemas de tratamiento de los numerales 1 y 2.

doxorubicina y ciclofosfamida, que se consideró insuficiente para determinar respuesta. Se observó una mayor respuesta clínica completa en pacientes con expresión del grupo intrínseco luminal B1 (45,0%). La progresión de la enfermedad fue más frecuente en pacientes con grupo intrínseco triple negativo (75,0%) (tabla 3).

Del total de pacientes, 92 (89,3%) fueron operadas en la institución. De estas, 60 pacientes fueron tratadas con cirugía radical modificada y una paciente con cirugía radical de Halsted. Previo a la cirugía, 27 pacientes habían sido consideradas inoperables y otras 34 para cirugía radical.

En el caso de la cirugía conservadora, esta fue realizada en 31 pacientes, de las cuales 29 fueron manejadas con cuadrantectomía más vaciamiento ganglionar axilar, y 2 pacientes fueron tratadas con mastoplastia oncológica más vaciamiento ganglionar axilar. Sin embargo, antes de la quimioterapia neoadyuvante, 11 pacientes habían sido consideradas inoperables y 20 habían sido elegibles para cirugía radical.

La respuesta patológica completa global fue del 19,7% evaluada en 91 pacientes. Una paciente fue excluida del análisis de la respuesta patológica, a pesar de haber sido operada, debido a que solo recibió dos ciclos de doxorubicina y ciclofosfamida. La tabla 4 presenta la respuesta patológica observada en pacientes de acuerdo con el cumplimiento del esquema de tratamiento y la expresión de HER2.

La toxicidad hematológica grado 3 y 4 fue baja (tabla 6); neutropenia, 3 y 1 pacientes; y trombocitopenia, 1 paciente. En cuanto a la toxicidad no hematológica, astenia, náuseas, vómito y diarrea fueron las más frecuentes.

Tabla 3. Respuesta clínica en mujeres con cáncer de mama, pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante según expresión de HER2, discriminación de acuerdo con grupos intrínsecos (n=94)

	Completa	Parcial	Estable	Progresión	Total
Luminal A %(n)	15,0 (3)	17,4 (8)	20,8 (5)	-	16
Luminal B1* %(n)	45,0 (9)	43,5 (20)	41,7 (10)	25,0 (1)	40
Luminal B2* %(n)	30,0 (6)	13,0 (6)	16,7 (4)	-	16
HER2 %(n)	-	10,9 (5)	8,3 (2)	-	7
Triple negativo %(n)	10,0 (2)	15,2 (7)	12,5 (3)	75,0 (3)	15
Total	20	46	24	4	94

Nota: La respuesta clínica según el grupo intrínseco fue calculada en 94 pacientes debido a que 6 pacientes no tenían disponibilidad de los niveles de Ki67.
 *Se define luminal B1 con HER2 negativo y un Ki67 mayor o igual al 14 % y luminal B2 con sobreexpresión de HER2 y cualquier valor de Ki67. Para ambos grupos intrínsecos, debe existir positividad de al menos uno de los receptores de estrógeno o de progesterona.

Tabla 4. Respuesta patológica en mujeres con cáncer de mama, pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante según expresión HER2

Respuesta patológica	Esquema de tratamiento completo ¹ (n=85) %(n)		Esquema de tratamiento incompleto ² (n=6) %(n)		Esquema de tratamiento ³ (n=91) %(n)	
	HER2-	HER2+	HER2-	HER2+	HER2-	HER2+
Sí	15,6 (10)	33,3 (7)	16,6 (1)	-	15,7 (11)	33,3 (7)
No	84,4 (54)	66,7 (14)	83,3 (5)	-	84,3 (59)	66,7 (14)
Total	100 (64)	100 (21)	100 (6)	-	100 (70)	100 (21)

Un paciente se excluyó porque recibió solo dos ciclos de quimioterapia.

¹ Esquema de cuatro ciclos de doxorubicina y ciclofosfamida, seguido de cuatro ciclos de taxanos con o sin trastuzumab de acuerdo con sobreexpresión del oncogén HER2.

² Esquema parcial de tratamiento: un paciente recibió tres ciclos de taxanos; un paciente, cuatro ciclos de doxorubicina y ciclofosfamida; dos pacientes, tres ciclos de doxorubicina y ciclofosfamida; y dos pacientes, 2 ciclos de taxanos.

³ Sumatoria de ambos esquemas de tratamiento de los numerales 1 y 2.

Discusión

La quimioterapia neoadyuvante permite evaluar sensibilidad a la quimioterapia y convertir lesiones inoperables en operables, por lo que es la base del tratamiento en cáncer de mama localmente avanzado^{3,20}.

El presente reporte de 100 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (figura 1), con mediana de edad 53,3 años y mediana del tamaño del tumor de 5 cm, se muestra un predominio de T4b (57,3%), ganglio positivo en 94,2% (tabla 1), a diferencia de los trabajos en la literatura que muestran estadios tempranos, NSABP 18 informó T2: 59,0% y ganglio positivo 26,0%, NSABP 27: T2 58% y ganglio positivo 30%^{9,21,24}, Gepartrio T2: 61,7, N1: 53%¹⁹.

Mientras que en los estudios con cáncer de mama localmente avanzado en tratamiento neoadyuvante con trastuzumab, como en el estudio NOAH con el uso de paclitaxel-doxorubicina, paclitaxel, ciclofosfamida, metotrexate, 5 fluorouracilo asociado a trastuzumab, reportó T4: 42% y N2: 39%²². En nuestro estudio T4 representó el 58,3% y N2: 33%.

El 88% de nuestros pacientes recibieron el esquema propuesto y la respuesta clínica completa fue del 21,0%, global del 71,0%, discriminada en pacientes HER2+ fue del 6% y 18%, respectivamente. Un estudio realizado en el INC⁸ encontró una PRC del 8,2% después de quimioterapia neoadyuvante basada en

antraciclinas. En el estudio NSABP 27⁹ la respuesta clínica global fue del 90,7% y completa del 63,6%, explicado por el predominio de estadios tempranos. El estudio GeparTrio¹⁹ incluyó algunos pacientes T4 y la respuesta clínica completa fue del 19% con el esquema TAC, similar a la reportada por nosotros.

En el análisis por subgrupos intrínsecos la respuesta clínica global se concentró en el grupo luminal B1 (receptor hormonal positivo, HER2 negativo) 30,8%, tabla 3, posiblemente porque reunía la mitad de la población y otras poblaciones estaban menos representadas, mientras que la progresión clínica durante tratamiento fue más frecuente en el grupo triple negativo, que está acorde con su biología más agresiva.

En cuanto a la cirugía, la quimioterapia cambió la intención inicial y a 38 pacientes considerados inoperables fue posible llevarlos a procedimientos quirúrgicos, y de 34 mastectomías radicales se pasó a una. La cirugía conservadora fue posible en el 33,7 % de los pacientes; en estudios con cáncer más temprano y sin trastuzumab como NSABP B-27 fue del 62% (9), en GeparTrio del 57,3% y mastectomías del 39,6% (19); en estudios con trastuzumab como CHER-LOB el porcentaje de conversión de mastectomía a cirugía conservadora fue del 61,9% (8), GeparQuattro la cirugía conservadora fue del 63,1% de los pacientes HER2 positivos y un 64,7% en HER2 negativo (23).

Tabla 5. Respuesta patológica en mujeres con cáncer de mama, pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante según grupos intrínsecos

	Sí	No
Luminal A %(n)	5,6 (1)	20,3 (14)
Luminal B1* %(n)	22,2 (4)	47,8 (33)
Luminal B2* %(n)	16,7 (3)	15,9 (11)
HER2 %(n)	22,2 (4)	4,4 (3)
Triple negativo %(n)	33,3 (6)	11,6 (8)

* Se define luminal B1 con HER2 negativo y un Ki67 mayor o igual al 14 % y luminal B2 con sobreexpresión de HER2 y cualquier valor de Ki67. Para ambos grupos intrínsecos, debe existir positividad de al menos uno de los receptores de estrógeno o de progesterona.

La respuesta patológica fue mayor en el subgrupo triple negativo 33,3% y en los pacientes con sobreexpresión de HER2 38,9% y muy baja en luminal A 5,6% (tabla 5), similar a la reportado en la literatura, como en el estudio Neoalto 36,5% en el grupo tratado con trastuzumab (25); en el estudio CHER-LOB en el brazo con trastuzumab la respuesta patológica fue del 25%. En el estudio GeparQuattro²³, que incluyó cáncer localmente avanzado, la respuesta patológica global fue del 31,7% en HER2 positivo y del 15,7% en HER2 negativo, también muy similar a lo informado en el presente trabajo.

En el estudio NSABP 27(9)411, la respuesta clínica global fue del 90,7% y completa del 63,6%, la respuesta patológica completa del 26,1%, cirugía conservadora en el 62%, explicado por el predominio de estadios tempranos.

El estudio GeparTrio¹⁹ incluyó algunos pacientes T4 y comparó las respuestas a TAC con los respondedores a un esquema con vinorelbine-capecitabine la respuesta clínica completa fue del 19% con el esquema TAC y la respuesta patológica completa del 5,3%. La cirugía conservadora se logró en un 57,3% y mastectomía en el 39,6%, algunos datos comparables a los nuestros.

En el estudio CHER-LOB, en el brazo con trastuzumab la respuesta patológica fue del 25%, similar a la reportada en el presente estudio, y el porcentaje de conversión de mastectomía a cirugía conservadora fue del 61,9%, pero la mayoría fueron estadios IIA, IIB, y el estadio IIIA fue menos del 20%, a diferencia de este trabajo donde la mayoría son estadios localmente avanzados.

En el estudio GeparQuattro²³, que incluyó cáncer localmente avanzado, la respuesta patológica completa global fue del 31,7% en HER2 positivo y del 15,7% en HER2 negativo, similar a la informada en el presente estudio. La cirugía conservadora fue posible en el

Tabla 6. Toxicidad asociada al tratamiento

	Sin toxicidad	Grado 1 y 2	Grado 3	Grado 4
Hematológicos				
Anemia	769	3	-	-
Leucopenia	762	10	-	-
Neutropenia	746	18	7	1
Trombocitopenia	771	-	1	-
No hematológicos				
Alopecia	35	737	-	-
Astenia	652	116	4	-
Colitis	769	3	-	-
Diarrea	695	71	6	-
Elevación de creatinina	772	-	-	-
Elevación de fosfatasa alcalina	771	1	-	-
Elevación de transaminasas	751	21	-	-
Fiebre	770	2	-	-
Mucositis	694	78	-	-
Náuseas	540	225	7	-
Reacción en el sitio de la inyección	761	10	1	-
Toxicidad cardíaca	772	-	-	-
Toxicidad hepática	771	1	-	-
Vómito	666	94	12	-

63,1% de los pacientes HER2 positivo y del 64,7% en HER2 negativo.

Respecto a la toxicidad en el estudio NSABP B-27²¹, la tasa de neutropenia febril fue significativamente más frecuente en el grupo que recibió AC y docetaxel neoadyuvante en comparación con el AC solo (21% vs. 7%), que en nuestro caso fue comparativamente mucho menor en ambos esquemas, posiblemente por el uso de factores estimulantes de colonias en pacientes mayores de 65 años y con docetaxel, esquema elegido para las pacientes que viven fuera de la ciudad. En cuanto a la toxicidad no hematológica, esta fue menor a la reportada en la literatura por el uso de setrones e inhibidores de la sustancia P.

Por el uso de cardiotóxicos (doxorubicina y trastuzumab), en nuestro estudio se hizo búsqueda activa de disfunción ventricular sin documentar casos de deterioro en la FEVI o algún otro tipo de toxicidad cardíaca que en términos generales es alrededor del 3% (35). Adicionalmente, el anterior estudio reportó tasas de toxicidades grado 3, como estomatitis y diarrea mayor, en el grupo que recibió antracíclicos (esquema FAC) que con el paclitaxel; sin embargo, estas son mayores a las reportadas en nuestros pacientes, posiblemente explicado por el uso de fluorinado. Por otra parte, los eventos reportados grado 3/4 por náuseas y vómito fueron similares.

El presente estudio muestra que el esquema de administración de AC cada tres semanas seguido por paclitaxel es eficaz y seguro, apoyado en la buena tasa de respuesta patológica y en la baja incidencia de eventos adversos serios, especialmente de origen hematológico.

Los estudios observacionales de este tipo tienen limitaciones importantes, como la falta de grupo comparador, lo que impide impactar de forma contundente en la práctica clínica, aunque en el presente estudio permite sugerir algunas conclusiones. Además, también se presentó una pérdida de seguimiento mayor a la esperada, explicada en parte por problemas de contratación con las administradoras de salud.

Conclusión

La quimioterapia neoadyuvante secuencial basada en antraciclinas, seguida por taxanos asociada o no a trastuzumab según la sobreexpresión de HER2 mejora de manera importante la respuesta clínica-patológica y aumenta el número de cirugías conservadoras con mínima toxicidad limitante en las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado en el Instituto Nacional de Cancerología.

Financiación: este trabajo ha sido desarrollado con apoyo financiero del Instituto Nacional de Cancerología ESE.

Conflictos e independencia editorial: los autores de esta investigación manifiestan que no tienen algún tipo de conflicto de interés relacionado con el objetivo del trabajo.

Referencias

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68:394-424.
2. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of Surgical Oncology.* 2010;1471-4.
3. Boughey JC, Peintinger F, Meric-Bernstam F, Perry AC, Hunt KK, Babiera G V, et al. Impact of preoperative versus postoperative chemotherapy on the extent and number of surgical procedures in patients treated in randomized clinical trials for breast cancer. *Ann Surg.* 2006;244(3):464-70.
4. Cancerología IN de. Primary systemic therapy of breast cancer. *The Oncologist.* Bogotá, United States; 2011. 31-84 p.
5. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014;384(9938):164-72.
6. Instituto Nacional de Cancerología. Anuario estadístico 2012. Bogotá; 2012. 110 p.
7. Sánchez J. Experiencia clínica del uso de quimioterapia neoadyuvante con esquema AC en pacientes con cáncer de mama. *Rev Colomb Cancerol.* 2014;18(4):211-2.
8. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(16):3676-85.
9. Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CEJ, Mamounas EP, Fisher B, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol.* 2006;24(13):2019-27.
10. Stephen Edge. *AJCC Cancer Staging Manual.* 7th ed. Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. Springer-Verlag New York; 2010. 648 p.
11. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Instituto Nacional de Cancerología, ESE-Fedesalud. Guía de atención integral para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama. Bogotá; 2013. 929 p.
12. Gradishar WJ, Anderson BO, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, Elias AD, et al. Breast cancer version 3.2014. *J Natl Compr Canc Netw.* 2014;12(4):542-90.
13. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA [Internet].* 2001;98(19):10869-74. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=58566&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
14. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees C a, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;406(6797):747-52.
15. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn H-J. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of Oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology.* 2011;1736-47.
16. Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0 [Internet]. 3rd ed. 2006. 76 p. Disponible en: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcaev3.pdf
17. Hunter RD. WHO handbook for reporting results of cancer treatment [internet]. *International Journal of Radiation Biology.* 1980. p. 45 p. Disponible en: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1080/09553008014551861>
18. Cortazar P, Geyer CEJ. Pathological complete response in neoadjuvant treatment of breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2015; 22(5):1441-6.
19. von Minckwitz G, Kummel S, Vogel P, Hanusch C, Eidtmann H, Hilfrich J, et al. Neoadjuvant vinorelbine-capecitabine versus docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide in early nonresponsive breast cancer: phase III randomized GePARtrio trial. *J Natl*

Cancer Inst. 2008;100(8):542-51.

20. Schwartz GF, Hortobagyi GN. Proceedings of the consensus conference on neoadjuvant chemotherapy in carcinoma of the breast, april 26-28, 2003, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer*. 2004;100(12):2512-32.
21. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2001;(30):96-102.
22. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol*. England; 2014;15(6):640-7.
23. Untch M, Rezai M, Loibl S, Fasching PA, Huober J, Tesch H, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol*. 2010;28(12):2024-31.
24. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol*. 2008;26(5):778-85.
25. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, Di Cosimo S, de Azambuja E, Aura C, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2012;379(9816):633-40.

Relación neutrófilos-linfocitos en tumores sólidos

Relation neutrophils-lymphocytes in solid tumors

► Jorge I. López¹, Giovanni M. Caicedo², Margarita Velasco², Lisbeth P. Ramírez², Luis F. Cárdenas², Juan M. Herrera², Eliana Ocampo-Toro², Álvaro J. Guerrero³

¹ Especialista en Medicina Interna y Geriátrica. Especialista en Epidemiología.

² Grupo de Investigación en Hematología y Oncología (GIHO). Especialización en Hematología y Oncología Clínica, Universidad Libre Seccional Cali (Cali, Colombia).

³ Residente 2º año de especialización en Hematología y Oncología Clínica. Universidad Libre (Cali, Colombia).

Resumen

Introducción: la asociación entre el cáncer y la inflamación ha despertado gran interés en los últimos años. La relación neutrófilos/linfocitos (NLR) se ha utilizado como valor pronóstico y de desenlace clínico en cáncer.

Objetivo: determinar la NLR elevada (>2,5) con el estadio clínico, metástasis y demás marcadores de severidad en pacientes con tumores sólidos.

Materiales y métodos: estudio transversal analítico, incluyendo 170 historias clínicas de pacientes con tumores sólidos, no expuestos a quimioterapia, que describen las características clínicas y la asociación de la NLR con el estadio clínico, tipo histológico, grado de diferenciación, perfil molecular y metástasis. Los análisis se realizaron con regresión logística, Stata versión 12.0.

Resultados: 76% mujeres, mediana de 63 años, cáncer de mama 61,1%, próstata 12,3%, colon 15,8%, pulmón 5,8% y ovario 4,7%. La NLR >2,5 se asoció con estadio avanzado de enfermedad (III y IV) OR: 6,38 (IC95% 1,67-24,4) p=0,007 y OR 4,6 (IC95% 1,13-19) p=0,033, respectivamente, tumores mal diferenciados OR 2,91 (IC 95% 1,01-4,5) p= 0,046 y metástasis visceral OR= 4,7 (IC95% 2,2-9,9) p=0,000. No se encontró asociación entre el NLR y el tipo histológico, perfil molecular en cáncer de mama, escala de Gleason en cáncer de próstata, ni metástasis óseas.

Conclusiones: el radio neutrófilos/linfocitos elevado se asoció en este estudio con estadio avanzado de enfermedad, tumores mal diferenciados y metástasis visceral. Se requiere ampliar la muestra con el fin de confirmar estos resultados, y en el futuro, realizar estudios que se relacionen con eficacia terapéutica.

Palabras clave: linfocitos, neutrófilos, neoplasias, recuento de leucocitos, recuento de linfocitos.

Abstract

Background: The association between cancer and inflammation has aroused great interest in recent years. The neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) has been used as a prognostic value and clinical outcome in cancer.

Objective: To determine the high NLR (>2.5) with the clinical stage, metastasis and other markers of severity in patients with solid tumors.

Methods: Analytical cross-sectional study, including 170 clinical histories of patients with solid tumors, not exposed to chemotherapy, describing the clinical characteristics and the association of the NLR with the clinical stage, histological type, and degree of differentiation, molecular profile and metastasis. The analyzes were performed with logistic regression, Stata version 12.0.

Results: 76% women, median of 63 years, breast cancer 61.1%, prostate 12.3%, colon 15.8%, lung 5.8% and ovary 4.7%. The NLR>2.5 was associated with advanced stage of disease (III and IV) OR: 6.38 (IC95% 1.67-24.4) p=0.007 and OR 4.6 (IC95% 1.13-19) p=0.033 respectively, poorly differentiated tumors OR 2.91 (IC95% 1.01-4.5) p = 0.046 and visceral metastasis OR=4.7 (IC95% 2.2-9.9) p=0.000. No association was found between the NLR and the histological type, molecular profile in breast cancer, Gleason scale in prostate cancer, or bone metastasis.

Conclusions: Elevated neutrophil/lymphocyte ratio was associated in this study with advanced stage of disease, poorly differentiated tumors and visceral metastasis. It is necessary to expand the sample in order to confirm these results, and in the future, perform studies that relate to therapeutic efficacy.

Keywords: Lymphocytes, neutrophils, neoplasms, leukocyte count, lymphocyte count.

Recibido: 18 de junio de 2019; aceptado: 20 de diciembre de 2019

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Jorge I. López. Dirección: carrera 41 # 5b-25 apto. 206 (Cali-Colombia). Teléfono: (571) 3113324979.
Correo electrónico: jorgei-lopez@unilibre.edu.co

Introducción

En las últimas dos décadas el paradigma en el tratamiento del cáncer ha logrado ser modificado, tras el reconocimiento del sistema inmune como participante tanto en su génesis como en su control¹, de esta forma se han ido presentando nuevas moléculas que modulan esa respuesta; por lo tanto, la inmunoterapia es un camino que ha surgido en forma prometedora, que está cambiando el curso predictivo y pronóstico en tumores sólidos y no sólidos².

El estatus inflamatorio del huésped representa el balance inmunológico entre las señales de activación o represión, que van en contra o a favor de las células cancerígenas, por lo tanto, este estatus puede convertirse en un potencial marcador de respuesta o severidad de la enfermedad^{3,4}.

A la par de los nuevos tratamientos, también se buscan marcadores que revelen esta condición o estatus inmunológico del huésped y cómo estos pueden variar tras la intervención^{5,6}. El microambiente tumoral se constituye en uno de ellos, pues se conoce como la infiltración linfocitaria y la ausencia de células Treg, que pueden mantener un ambiente hostil para el cáncer y, por consiguiente, impedir su proliferación y crecimiento, así como inducir apoptosis o lisis^{7,8}.

De manera contraria, la presencia de Treg, una pobre infiltración de linfocitos T citotóxicos y alto número de neutrófilos constituyen un ambiente tumoral muy favorable a la supervivencia de las células tumorales⁹.

Frente a la necesidad de establecer de manera costo- efectiva la relación entre inflamación e inmunosupresión, la relación neutrófilos/linfocitos (NLR) ha demostrado tener un papel tanto en predicción como en el desenlace clínico del paciente con cáncer¹⁰.

La expresión de altos valores de neutrófilos ha sido asociada con un detrimento en el beneficio de tratamiento de algunos tumores sólidos, según el estado oncogénico del paciente, incluyendo procesos como iniciación tumoral, crecimiento, proliferación o metástasis; incluso, existen algunas estrategias que incluyen la inhibición del CXCL8-CXCR1/2 para disminuir la migración de los neutrófilos a las áreas tumorales que actualmente se encuentran en desarrollo^{11,12}.

Otros estudios de la NLR se han utilizado como marcador pronóstico en paciente con cáncer de pulmón de células no pequeñas, sugiriendo que puede ser usado también como predictor de tratamiento

con nivolumab y en el futuro, incluirse dentro de los algoritmos de tratamiento¹³⁻¹⁵.

Metaanálisis de estudios retrospectivos también han establecido un rol pronóstico de la NLR en pacientes con cáncer de ovario, demostrando un impacto desfavorable en supervivencia libre de progresión y supervivencia global, soportando su valor pronóstico¹⁶.

En este estudio se pretende determinar la relación neutrófilos/linfocitos elevada (NLR >2,5) con estadios clínicos y demás marcadores de severidad en pacientes con algunos de los principales tumores sólidos, como son mama, pulmón, colon, ovario y próstata.

Métodos

Objetivo: determinar la relación neutrófilos/linfocitos (NLR) elevado (>2,5) con el estadio clínico, metástasis y demás marcadores de severidad en pacientes con tumores sólidos.

Tipo de estudio: transversal analítico

Población: pacientes de la consulta externa de hematología y oncología de una IPS de cuarto nivel en la ciudad de Cali (Valle).

Selección: entre el 1° de mayo de 2017 y el 30 de abril de 2018, se obtuvieron 1.507 historias clínicas de la consulta externa, de las que se eligieron 760 historias clínicas de pacientes con tumores sólidos. De estos, solo 520 correspondían a los cinco tumores sólidos objeto de estudio (mama, pulmón, colon, próstata y ovario). Al aplicar los criterios de inclusión: mayores de 18 años, confirmación histológica maligna para alguno de los siguientes órganos: mama, pulmón, colon, próstata y ovario, no expuesto a quimioterapia, hormonoterapia o inmunoterapia; y los criterios de exclusión: presencia de un 2° primario, infección viral coexistente, tratamiento inmunosupresor, hormonal o inmunomodulador; síndrome linfoproliferativo en tratamiento o en estudio; se obtuvieron al final 170 historias, que se constituyeron en la población para análisis (figura 1).

Se realizó registro de las características clínicas de cada uno de ellos, asociación de la NLR con el estadio clínico al momento del diagnóstico, tipo histológico, grado de diferenciación celular por criterios de Nottingham, perfil molecular según el tumor y presencia de metástasis.

El análisis estadístico se efectuó con el programa Stata versión 12.0, aplicando pruebas de distribución y regresión logística.

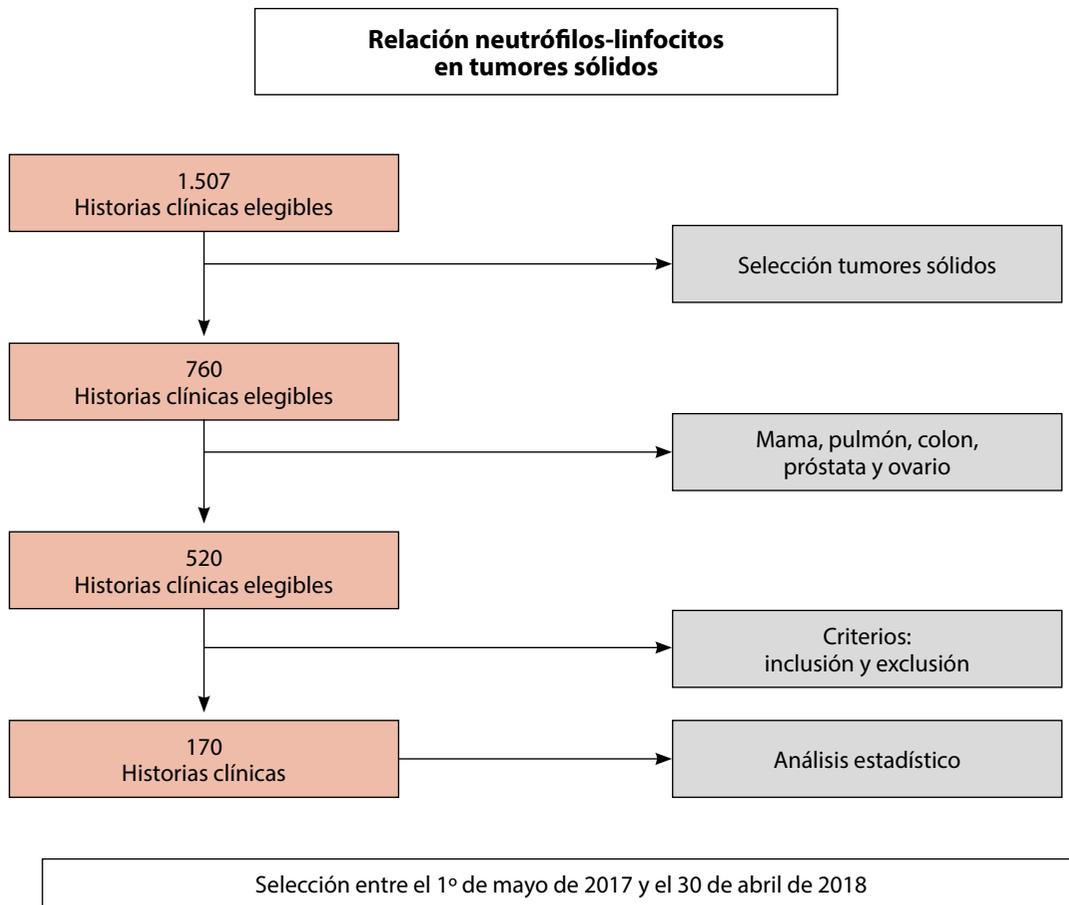


Figura 1. Flujograma de selección de historias clínicas en pacientes con tumores sólidos de la consulta externa de una IPS de cuarto nivel. Diagrama y selección propia.

Resultados

De las 170 historias clínicas en el análisis transversal, el 76% ($n = 126$) eran mujeres. La mediana de edad fue de 63 años, con una distribución según el tipo de tumor del 61,1% ($n = 104$) para cáncer de mama, 12,3% ($n = 27$) en próstata, 15,8% ($n = 21$) en cáncer de colon, 5,8% ($n = 10$) para cáncer de pulmón y 4,7% ($n = 8$) para cáncer de ovario (tabla 1).

La mayoría de los pacientes se encontraban en estadio II (41,8% $n = 71$), y la cuarta parte de los pacientes (25,9% $n = 44$) estaban en estadio IV. La mediana de recuento linfocitario fue de 1860 cel/ μ l (260-4300 cel/ μ l), y el 45,3% ($n = 77$) tenían una NLR $>2,5$.

El tipo histológico más común fue adenocarcinoma en el 99,4% ($n = 169$) y cerca de la mitad de los pacientes 51,7% ($n = 88$) tenían grado 2 de diferenciación. Para el subgrupo de pacientes con cáncer de mama, el perfil molecular luminal A por inmunohistoquímica (IHQ) representó la mayor proporción (43,3% $n = 45$),

seguido de luminal B (27,8% $n = 29$) y triple negativo (12,58% $n = 13$) (tabla 1).

Para el subgrupo de pacientes con cáncer de próstata, se encontró cerca de la mitad de los pacientes para riesgo alto, según Gleason, y la otra mitad para riesgo intermedio, correspondiendo al 47,7% ($n = 10$) y 52,3% ($n = 11$), respectivamente.

El 63% ($n = 107$) no tenían metástasis, y de aquellos que la tenían (37% $n = 63$), el 63,49% ($n = 40$) correspondían a metástasis viscerales y el 36,5% ($n = 23$) tenían metástasis óseas.

En el análisis de grupos y subgrupos aplicando las herramientas de significancia estadística, la NLR $>2,5$ se asoció con estadio avanzado de enfermedad (III y IV) OR: 6,38 (IC95% 1,67-24,4) $p = 0,007$ y OR 4,6 (IC95% 1,13-19) $p = 0,033$, respectivamente.

La NLR $>2,5$ también se asoció a tumores mal diferenciados OR 2,91 (IC95% 1,01-4,5) $p = 0,046$ y metástasis visceral OR = 4,7 (IC95% 2,2-9,9) $p = 0,000$ (tabla 2).

Tabla 1. Características de base. Tabla de distribución de frecuencia en 170 pacientes según los 5 tipos de tumor (mama, colon, pulmón, próstata y ovario) de la consulta externa de una IPS de IV nivel

Características	(n=170), N° (%)
Género:	
Femenino	129 (76)
Masculino	41 (24)
Edad en años:	
Mediana	63
Rango	28-92
Tumor sólido:	
Mama	104 (61,1)
Colon	27 (15,8)
Próstata	21 (12,3)
Pulmón	10 (5,88)
Ovario	8 (4,7)
Estadio clínico:	
I	26 (15,3)
II	71 (41,8)
III	29 (17)
IV	44 (25,9)
Recuento de linfocitos (cel/μL)	
Mediana	1860,5 cel/μL
Rango	260-4300 cel/μL
NLR >2,5	77 (45,3)
NLR <2,5	93 (54,7)
Tipo histológico:	
Adeno Ca de mama	104 (61,1)
Ductal	93 (54,7)
Lobulillar	7 (4,1)
Mucinoso	4 (2,3)
Adeno Ca de colon	27 (15,8)
Adeno Ca de próstata	21 (12,3)
NSCCL	9 (5,3)
SCCL	1 (0,5)
Adeno Ca de ovario	8 (4,7)
Grado histológico:	
Bien diferenciado	31 (18,3)
Moderadamente diferenciado	88 (51,7)
Mal diferenciado	51 (30)
Perfil molecular (mama):	
Luminal A	45 (43,3)
Luminal B	29 (27,8)
HER/Luminal	10 (9,62)
HER	7 (6,7)
Triple negativo	13 (12,58)
Escala de Gleason (próstata):	
2 a 4	0 (0)
5 a 7	11 (52,3)
8 a 10	10 (47,7)
Metástasis:	
Sí	63 (37)
No	107 (63)
Sitio de metástasis (n = 63, N° 100%):	
Visceral	40 (63,49)
Oseas	23 (36,5)
Oseas + visceral	7 (11,1)

No se halló asociación entre el NLR y el tipo histológico (OR 0,9 $p=0,05$), perfil molecular en cáncer de mama, tanto para luminal A (OR=2 $p=0,16$), luminal B (OR=2,1 $p=0,168$) o triple negativo (OR=2,5 $p=0,179$).

Tampoco se reportó asociación entre la NLR >2,5 y la escala de Gleason en el subgrupo de pacientes con cáncer de próstata en riesgo intermedio (OR=0,4 $p=0,48$) o en el subgrupo con riesgo alto (OR=0,42 $p=0,48$) (tabla 2).

En el análisis de subgrupos de pacientes con metástasis óseas, no hubo diferencia estadísticamente significativa en la asociación con NLR >2,5 (OR= 1,5 $p=0,342$).

Discusión

El ambiente inflamatorio a nivel sistémico o local tumoral se ha convertido en un marcador relevante a nivel pronóstico y terapéutico oncológico, ofreciendo validez externa, toda vez que permite su reproducibilidad y análisis en cualquier escenario clínico del mundo¹⁷. En nuestro estudio, al determinar la relación neutrófilos/linfocitos (NLR) elevado (>2,5) con el estadio clínico, metástasis y demás marcadores de severidad en pacientes con algunos tumores sólidos, se logra demostrar el papel de la actividad pro y anti-inflamatoria del huésped con las células tumorales^{18,19}.

Los resultados de este estudio revelan que la mayor proporción de historias clínicas sujetas de análisis correspondió a mujeres, debido al grupo con cáncer de mama se constituye como la segunda causa de cáncer para todos los sexos (después del cáncer de próstata con 49,8 casos/100 mil h), y en el principal tumor sólido de mayor incidencia y de consulta en nuestro medio para la mujer, con 44,1 casos/100 mil habitantes; por lo tanto, se afectó la distribución en el número de las demás historias analizadas de los otros tumores sólidos²⁰.

Aunque el rango de edad de los pacientes incluidos fue amplio para cada uno de los tumores sólidos, la mediana de edad de este estudio (63 años) se relaciona proporcionalmente con el incremento de la incidencia de tumores sólidos en población adulta mayor, como producto del aumento de la esperanza de vida al nacer y las políticas globales en salud, que progresivamente han venido cambiando las condiciones agudas en crónicas²¹.

El hallazgo de nuestro estudio, en el que la gran mayoría de pacientes se encontraban en estadio II al momento de la evaluación (41,8%), seguido de estadio IV de enfermedad oncológica (25,9%), ratifica la situación que enfrenta el oncólogo en relación con que en el momento de la consulta y el diagnóstico, los pacientes se encuentran en estadios avanzados para esta clase de tumores, lo cual convierte a la NLR como una herramienta costo-efectiva para evaluación y seguimiento^{22,23}.

En este escenario, Zubing Mei y colaboradores, en una revisión sistemática y metaanálisis de 66 estudios de cohorte, en la que se incluyeron 24.536 pacientes pretratados, se estableció que la NLR elevada en sangre se asoció con disminución de la supervivencia global (HR: 1,70, IC95%:1,57–1,84, $p < 0,001$) y supervivencia libre de progresión (HR: 1,61, IC95%:

Tabla 2. Análisis de grupos y subgrupos con NLR >2,5

Características	Odds ratio (OR)	Valor de p	(IC95%)
Estadio clínico:			
I			
II	2,60	0,154	0,69-9,7
III	4,60	0,033	1,13-19,3
IV	6,38	0,007	1,67-24,4
Grado histológico:			
Bien diferenciado	1,6	0,32	0,6-4,5
Moderadamente diferenciado	1,6	0,32	0,6-4,5
Mal diferenciado	2,91	0,046	1,01-8,03
Perfil molecular (mama):			
Luminal A	2	0,16	0,7- 6,1
Luminal B	2,1	0,168	0,73-6,06
HER/luminal	1	1	0,18-5,5
HER	3	0,19	0,56-15,8
Triple negativo	2,5	0,179	0,65-9,4
Escala de Gleason (próstata):			
2 a 4			
5 a 7	0,4	0,48	0,31-5,15
8 a 10	0,42	0,48	0,39-4,6
Metástasis:			
Sí	3,74	0,000	1,87-7,48
No			
Sitio de metástasis:			
Visceral	4,71	0,000	2,22-9,9
Oseas	1,55	0,342	0,62-3,86

Resultados para significancia estadística de la NLR >2,5, con los grupos-subgrupos de pacientes con tumores sólidos y estadio de enfermedad, histología, perfil molecular para cáncer de mama, escala de Gleason para cáncer de próstata y metástasis.

1,42–1,82, $p < 0,001$), lo cual sugiere podría ser un indicador pronóstico en pacientes bajo condición oncológica avanzada²⁴. Estos hallazgos son concordantes con nuestro trabajo, en el que los estadios clínicos III y IV tienen fuerte asociación con la NLR >2,5.

Otros marcadores costo-efectivos para evaluación y seguimiento oncológico también se han utilizado como predictores independientes al igual que la NLR, pero al relacionarse entre ellos, no se demostró que pudieran tener valor; Celik y colaboradores, condujeron un estudio clínico retrospectivo de 145 pacientes diagnosticados con cáncer de colon y recto, explorando la relación oncológica con los niveles de antígeno carcinoembrionario (ACE), deshidrogenasa láctica (LDH) y la NLR. Este estudio demostró el valor individual del ACE, LDH y NLR, pero no su relación entre ellos²⁵. Sin embargo, uno de los hallazgos más importantes documentados por el grupo de Celik fue que el 55,8% de los pacientes se encontraban en estadios III-IV de enfermedad y que la NLR se asoció con estado avanzado de esta, mientras que los demás marcadores (ACE-LDH) solo se asociaron con estadios tempranos²⁵.

Para nuestro trabajo, se utilizó punto de corte para definir NLR elevada un valor >2,5, hallando que un NLR alto se asoció a enfermedad avanzada y metástasis, aunque el valor de corte que nosotros tuvimos fue más bajo que el utilizado por Azab y colaboradores, quienes

realizaron un estudio observacional en 360 pacientes con cáncer de mama. Nuestros resultados son similares a lo encontrados por ellos, ya que en este estudio se reportó que el NLR >3,3 se asoció con una mortalidad a cinco años (44% vs. 13% $p < 0,001$), al compararse con aquellos pacientes con NLR <1,8, convirtiéndose este marcador en un posible predictor independiente de mortalidad a cinco años²⁶.

Para definir el umbral de NLR, Ethier y colaboradores, en una revisión sistemática y metaanálisis de 50 estudios, abarcando 8.563 pacientes con cáncer de mama, cuantificó el efecto de la NLR con relación a la supervivencia y examinó el efecto de los factores clínico-patológicos en el escenario pronóstico, observando que la NLR elevada se define con valores superiores a 1,9, y en 10 de los 50 artículos, se utilizó el valor superior a 2,5 como punto de corte. Este valor de NLR (2,5) es el que, por ahora, se considera umbral de la condición inflamatoria versus antiinflamación entre el huésped y el tumor^{27,28}.

El estudio de Ethier y colaboradores también corrobora los datos de otras publicaciones en el que la NLR elevada afecta desfavorablemente la supervivencia global (HR 2,56, IC95% = 1,96-3,35; $P < 0,001$) y la supervivencia libre de progresión (HR 1,74, IC95% = 1,47-2,07; $p < 0,001$)²⁷.

En nuestro estudio para el análisis de subgrupos en cáncer de mama, los perfiles moleculares luminales también fueron los de más proporción y se correlacionan también con lo reportado en otras series^{26,17,27}. Sin embargo, no hubo significancia estadística con la relación NLR. Tampoco, en nuestro estudio se encontró asociación entre el NLR y el tipo histológico, o perfil molecular en cáncer de mama, tanto para luminal A, luminal B o triple negativo. Al parecer, este estatus inflamatorio no tiene relación con el perfil molecular en mama.

Este mismo hallazgo de no significancia en los subgrupos de mama fue similar para el subgrupo de Gleason con alto riesgo en próstata; y este resultado fue contrario a lo revisado en otras series. Jin Oh y colaboradores, en un análisis de 3.913 pacientes, determinaron que la NLR puede ser un significativo predictor de detección de cáncer de próstata, constituyendo la NLR como una probable medida de respuesta inflamatoria sistémica²⁹.

En un metaanálisis, Lu Tang y colaboradores analizaron 18 estudios que incluyeron 9.418 pacientes,

evaluando el rol pronóstico de la NLR en pacientes con cáncer de próstata localizado y avanzado, concluyendo su significancia en la supervivencia global, solo para los pacientes en estado avanzado (HR 1,628, IC95% 1,410-1,879), incluyendo la supervivencia libre de recurrencia (HR 1,357, IC95% 1,126-1,636)³⁰. En este metaanálisis, similar a lo publicado por nuestro trabajo, tampoco se logró demostrar asociación entre el cáncer de próstata en el escenario localizado (HR 1,439, IC95% 0,753-2,75) o escala de Gleason (OR 0,761, IC95% 0,555-1,044)³⁰.

En pulmón, Yin y colaboradores, con un metaanálisis de 14 estudios que incluyó 2.734 pacientes, también demostró la NLR elevada con peor pronóstico independiente de si es un cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) o de células pequeñas (SCLC)³¹. En nuestro trabajo original, no se encontró tal asociación, probablemente debido a la baja representación de pacientes con cáncer de pulmón (5,88% n = 10) y que pudo afectar los resultados.

Hallazgos similares ocurren para los resultados en el grupo de pacientes con cáncer de ovario. En este contexto, Williams y colaboradores, en un estudio retrospectivo de 519 pacientes con cáncer de ovario, evaluó la NLR y demás marcadores inflamatorios, demostrando la correlación del NLR con agresividad de la enfermedad y factores de riesgo para cáncer de ovario. En este estudio, contrario al de Celik y colaboradores²⁵, se demostró la interdependencia entre el Ca125 y la NLR como clave en la patogénesis y progresión del cáncer de ovario³². Todos estos resultados, que no pudieron ser demostrados en nuestro estudio, documentan que en el grupo de pacientes con neoplasia de estirpe ovárica, la acción del neutrófilo sobre inflamación e inmunosupresión y la NLR parecen tener un mejor papel fisiopatológico³³. Sin embargo, nuestro estudio, al igual que el de William y colaboradores, demuestra que los tumores mal diferenciados y la NLR elevada (OR 2,91. (p=0,046, IC95% 1,01-8,03) establecen un criterio suficiente de agresividad tumoral y guardan relación con la actividad inmunológica^{32,34}.

Finalmente, este trabajo original documentó que el 37% del total de pacientes analizados poseían metástasis óseas o viscerales al momento de la evaluación, el cual se asoció a un valor alto de la NLR, corroborando la tesis inmunoinflamatoria/agresividad tumoral

y relación NLR alto; al igual que lo publicado en otras series, donde incluso se ha dado valor al NLR para la presencia de metástasis cerebral³⁵⁻³⁷.

Nuestro estudio logra revelar que los pacientes que ingresan por primera vez a la consulta externa tienen estados intermedios o avanzados, y se debe progresar en políticas de prevención y detección temprana en los factores de riesgo para el desarrollo de estos tipos de cáncer.

Es importante señalar que en el momento del análisis de los datos, y como criterio fundamental de inclusión, el grupo objeto de estudio no se había expuesto aún a tratamiento con quimioterapia, hormonoterapia o inmunoterapia. Esta variable de inclusión fue utilizada en otros estudios, ya que la exposición a tratamiento afecta de manera significativa el resultado de los datos y resultados obtenidos.

Nuestro trabajo solo evaluó la NLR con cinco tumores sólidos de presentación frecuente (Ca colorrectal, Ca mama, Ca próstata, Ca ovario y Ca pulmón) y no lograron incluirse tumores de igual frecuencia como son el cáncer de cérvix y el de estómago.

Las dificultades en la recolección de datos inherente a los estudios transversales y/o retrospectivos y la realización de este estudio en un único centro limitó la ampliación de la muestra y, por consiguiente, representación numérica en el análisis de datos para el cáncer de próstata, pulmón y ovario.

Este estudio original muestra un camino para la NLR como marcador en cáncer. La NLR está delimitada por ahora a su utilidad pronóstica y de seguimiento. Es necesario hacer más investigaciones que aborden la pregunta del papel de la NLR en diagnóstico temprano o tamizaje para cáncer.

Conclusión

El radio neutrófilos/linfocitos elevado es de valor clínico, ya que se asocia en este estudio con estadio avanzado de enfermedad, tumores mal diferenciados y metástasis visceral.

Se requiere ampliar la muestra con el fin de confirmar estos resultados y en el futuro, realizar estudios que se correlacionen con eficacia terapéutica.

Agradecimientos: servicio de consulta externa Dr. Álvaro J. Guerrero V. Profesor y coordinador del programa de Hematología y Oncología Clínica. Universidad Libre (Cali-Colombia).

Aspectos éticos de la investigación: ajustados a la Resolución 8430 de 1993, el diseño metodológico del estudio, la no intervención directa hacia los pacientes por parte del grupo investigador, y el método de recolección de la información se

consideró este estudio con riesgo mínimo (inherente a la investigación).

Fuente de financiación del estudio: recursos propios.

Conflictos de interés: ninguno.

Referencias

- Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013; 88:218-30.
- Sacidalan DB, Lucero JA, Sacidalan DL. Prognostic utility of baseline neutrophil-to lymphocyte ratio in patients receiving immune checkpoint inhibitors: a review and meta-analysis. *Oncotargets and Therapy*. 2018;11:955-65.
- Granot Zvi, Jablonska J. Distinct functions of neutrophil in cancer and its regulation. *Mediators of Inflammation*. 2015; 2015:701067.
- Dolan RD, Laird BJ, et al. The prognostic value of the systemic inflammatory response in randomised clinical trials in cancer: a systematic review. *Clin Reviews Oncology/Hematology*. 2018; 132:130-137.
- Templeton AJ, Namara MG, Seruga B, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106:124.
- Rossi S, et al. Are markers of systemic inflammation good prognostic indicators in colorectal cancer? *Clinical Colorectal Cancer*. 2017;16(4):264-74.
- Shitara K, Nishikawa H. Regulatory T cells: a potential target in cancer immunotherapy. *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 2018;1417(1): 104-15.
- Togashi Y, Shitara K, Nishikawa H. Regulatory T cells in cancer immunosuppression - implications for anticancer therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2019;4:1571.
- Ocaña A, Nieto-Jiménez C, Pandiella A, Templeton AJ. Neutrophils in cancer: prognostic role and therapeutic strategies. *Molecular Cancer*. 2017;16:137.
- Templeton AJ, McNamara M, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106 (6):1-11.
- Ha H, Debnath B, Neamati N. Role of the CXCL8-CXCR1/2 axis in cancer and inflammatory diseases. *Theranostics*. 2017;7(6):1543-88.
- Kiri T, Yamamoto M, et al. The Time-series behavior of neutrophil to lymphocyte ratio is useful as predictive marker in non small cell lung cancer. *Plos One*. 2018;13(2):1-13.
- Cedre's S, Torrejon D, Martínez A, Martínez P, Navarro A, Zamora E, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as an indicator of poor prognosis in stage IV non-small cell lung cancer. *Clinical & Translational Oncology*. 2012;14:864-9.
- Diem S, Schmid S, Krapf M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) as prognostic markers in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with nivolumab. *Lung Cancer*. 2017;111:176-81.
- Stephanie Labomascus, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as predictive of prolonged progression free survival (PFS) and overall survival (OS) in patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with second-line PD-1 immune checkpoint inhibitors. *Journal Of Clinical Oncology*. 2017;35 (15): suppl.e14530.
- Zhao Z, Zhao X, et al. Prognostic roles of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in ovarian cancer: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2018; 297(4):849-57.
- Guthrie GJ, Charles K, et al. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2013;88:218-30.
- Yang F, Feng C, Zhang X, Lu J, Zhao Y. The diverse biological functions of neutrophils, beyond the defense against infections. *Inflammation*. 2016;40(1):311-23.
- Dolan RD, McSorley ST, et al. The role of the systemic inflammatory response in predicting outcomes in patients with advanced inoperable cancer: systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;116:134-46.
- Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2018, all cancers, both sexes, all ages. <http://gco.iarc.fr>. International Agency Research cancer. [En línea] Globocan, 2018. Disponible en: http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2018&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=5&grou.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. Globocan, cancer incidence and mortality world wide: IARC Cancer Base. 2013;11:20.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. Globocan, 2012, Cancer incidence and mortality world wide: IARC Cancer Base. 2013;11:20.
- Mu-Xing Li, Wu-Min Liu, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J. Cancer*. 2014;134:2403-13.
- Zubing Mei, Lu Shi, et al. Prognostic role of pretreatment blood neutrophil-to-lymphocyte ratio in advanced cancer survivors: a systematic review and meta-analysis of 66 cohort studies. *Cancer Treatment Reviews*. 2017;58:1-13.
- Sebahattin Celik, M. Eyüp Yılmaz, Ethem Bilgiç. Analysis of the relationship between the levels of carcinoembryonic antigen and lactate dehydrogenase, and the neutrophil/lymphocyte ratio in colorectal cancer. *Immunochem Immunopathol*. 2016;2 (1):1000119.
- Azab B, Bhatt V, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:217e24.
- Ethie JL, Desautels D, et al. Prognostic role of neutrophil-to lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Research*. 2017;19:2.

28. Campbell SD, Donald C. McMillan. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. *Future Oncology*. 2010;6(1):149-63.
29. Jong Jin Oh, Ohsung Kwon, et al. Association of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and prostate cancer detection rates in patients via contemporary multi-core prostate biopsy. *Asian Journal of Andrology*. 2016;18:937-41.
30. Lu Tang, Xintao Li, Baojun Wang, et al. Prognostic value of neutrophil-to lymphocyte ratio in localized and advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLOS one*. 2016; 11(4):e0153981.
31. Yin Y, Wang J, Wang X, et al. Prognostic value of the neutrophil to lymphocyte ratio in lung cancer: a meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2015;70(7):524-30.
32. Williams KA, Labidi-Galy SI, Terry KL, et al. Prognostic significance and predictors of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2014;132(3):542-50.
33. Faria SS, Fernandes PC, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review. *ecancer Medical Science*. 2016;10:702.
34. Huang TB, et al. Predictive value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in diagnosis of prostate cancer among men who underwent template-guided prostate biopsy A Strobe-compliant study. *Medicine*. 2016;95:44.
35. Serdarevic M, et al. Could neutrophil-to-lymphocyte ratio be predictor of brain metastases in non small cell lung cancer? Abstracts, ELLCC. 2016;S145.
36. Zhen SW, Fang F, et al. The neutrophil/lymphocyte ratio is an independent prognostic indicator in patients with bone metastasis. *Oncol Lett*. 2011;2(4):735-40.
37. Proctor MJ, McMillan DC, Morrison DS, Fletcher CD, Horgan PG, Clarke SJ. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer. *British Journal of Cancer*. 2012; 107(4):695-9.
38. Neal RD, Tharmanathan P, France B, et al. ¿El aumento del tiempo para el diagnóstico y tratamiento en el cáncer sintomático se asocia con resultados más pobres? Revisión sistemática. *Br J Cancer*. 2015;112(1):92-107.

Trombocitosis en tumores sólidos

Thrombocytosis in solid tumors

► Jorge I. López¹, Giovanni M. Caicedo², Luis F. Cárdenas², Juan M. Herrera², Lisbeth P. Ramírez², Eliana Ocampo-Toro², Margarita Velasco², Álvaro J. Guerrero³

¹ Especialista en Medicina Interna y Geriátrica. Especialista en Epidemiología.

² Grupo de Investigación en Hematología y Oncología Clínica (GIHO). Especialización en Hematología y Oncología Clínica, Universidad Libre Seccional Cali (Cali, Colombia).

³ Residente 2° año de Especialización en Hematología y Oncología Clínica. Universidad Libre (Cali, Colombia).

Resumen

Introducción: las plaquetas juegan un papel en invasión y cáncer. La trombocitosis se ha utilizado como marcador paraneoplásico de inflamación y pronóstico en tumores sólidos.

Objetivo: determinar la relación entre trombocitosis (>450 mil cel/μl) con el estadio clínico, metástasis e histopatología en pacientes con tumores sólidos.

Materiales y métodos: estudio transversal analítico, que incluyó 170 historias clínicas de pacientes no expuestos a quimioterapia al diagnóstico con tumores sólidos, describiendo características clínicas y la asociación de trombocitosis con estadio clínico, tipo histológico, grado de diferenciación, perfil molecular y metástasis. Los análisis se realizaron con regresión logística, Stata versión 12.0.

Resultados: 76% femeninos, mediana de 63 años, mediana de plaquetas de 249.000 cel/μl. cáncer de mama en el 61,1%, próstata 12,3%, colon 15,8%, pulmón 5,88% y ovario 4,7%. Presencia de metástasis en el 37%, 23,5% con metástasis visceral, 13,5% con metástasis ósea y 4% del total de pacientes con metástasis viscerales y óseas. La trombocitosis se asoció con presencia de metástasis OR: 6,66 (IC: 1,29-34) p=0,023; entre las metástasis, se asoció la trombocitosis con compromiso visceral OR: 6 (IC 1,36- 26,3) p=0,018. No se encontró asociación de trombocitosis con tipo histológico, perfil molecular en cáncer de mama, escala de Gleason en cáncer de próstata, o con metástasis óseas.

Conclusiones: el valor alto de plaquetas se asoció en este análisis con la presencia de enfermedad metastásica visceral. Se requiere ampliar la muestra con el fin de confirmar estos resultados, y realizar estudios que se relacionen con eficacia terapéutica.

Palabras clave: plaquetas, trombocitosis, neoplasias, mecanismos y función plaquetaria, recuento de plaquetas.

Abstract

Introduction: Platelets play a role in invasion and cancer. Thrombocytosis has been used as a paraneoplastic marker of inflammation and prognosis in solid tumors.

Objective: To determine the relationship between thrombocytosis (>450 thousand cel/μl) with the clinical stage, metastasis and histopathology in patients with solid tumors.

Methods: Analytical cross-sectional study, including 170 medical records, of patients not exposed to chemotherapy at diagnosis with solid tumors, describing clinical characteristics and the association of thrombocytosis with clinical stage, histological type, degree of differentiation, molecular profile and metastasis. The analyzes were performed with logistic regression, Stata version 12.0.

Results: 76% female, median 63 years, median platelets of 249.000 cel/μl. breast cancer in 61.1%, prostate 12.3%, colon 15.8%, lung 5.88% and ovary 4.7%. Presence of metastasis in 37%, 23.5% with visceral metastasis, 13.5% with bone metastasis, and 4% of all patients with visceral and bone metastases. Thrombocytosis was associated with the presence of metastasis OR: 6.66 (CI: 1.29-34) p = 0.023; among the metastases, thrombocytosis was associated with visceral involvement OR: 6 (CI 1.36-26.3) p=0.018. There was no association of thrombocytosis with histological type, molecular profile in breast cancer, Gleason score in prostate cancer, or with bone metastases.

Conclusions: The high value of platelets was associated in this study with the presence of visceral metastatic disease. It is necessary to expand the sample in order to confirm these results and perform studies that relate to therapeutic efficacy.

Keywords: platelets, thrombocytosis, neoplasms, signaling and platelet function, platelet count.

Recibido: 18 de junio de 2019; aceptado: 22 de diciembre de 2019

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Jorge I. López. Dirección: carrera 41 # 5b-25 apto. 206 (Cali-Colombia). Teléfono: (571) 3113324979.

Correo electrónico: jorgei-lopez@unilibre.edu.co

Introducción

La descripción del anatomista alemán Max Schultze en el siglo XIX de "esférulas"^{1,2}, haciendo referencia a pequeñas células, denominadas plaquetas, trazó el camino en el estudio sobre su función y el papel en diferentes escenarios patológicos del ser humano. Las plaquetas son el resultado de la fragmentación de megacariocitos por estimulación de la trombopoyetina (TPO) a su receptor, denominado c-Mpl³.

La reducción de plaquetas aumenta la concentración de TPO y estimula la formación de megacariocitos, que producirán entre 5.000 y 10.000 plaquetas c/u, circulando en sangre periférica, para luego ser eliminadas por el sistema reticulo-endotelial. El recuento normal de plaquetas es 150.000 a 450.000 cel/ μ l, definiendo la trombocitosis como el incremento del número de plaquetas por encima de 450.000 cel/ μ l. El hallazgo de trombocitosis es incidental en un 35-50% de los casos, y la determinación de su causa se constituye en un reto diagnóstico^{4,5}.

La trombocitosis se clasifica en trombocitosis esencial (TE) o primaria, y en trombocitosis reactiva (TR) o secundaria, siendo esta última la más común y surge de procesos inflamatorios, infecciosos y neoplásicos, que generan niveles elevados de trombopoyetina, traduciéndose en una elevación sustancial en el número de plaquetas en sangre⁶.

En la génesis de la trombocitosis a nivel neoplásico, se sabe que las células tumorales generan alta producción de interleucinas, una de ellas es la IL-6, que es la responsable del estímulo directo sobre los hepatocitos, induciendo mayor producción y liberación de TPO con acción directa sobre la fisiología del megacariocito^{7,8}.

Frente a estos hallazgos en la fisiopatología, se ha identificado el recuento de plaquetas como un fuerte predictor de la presencia del cáncer. En este contexto, la trombocitosis también se relaciona con un peor pronóstico, relacionándose con una mayor probabilidad de metástasis⁹. El estudio de Sara y colaboradores en 2017, con un registro de 40.000 pacientes, confirmó algún tipo de cáncer en cerca del 11% de hombres y el 6% de mujeres, alrededor de un año posterior al diagnóstico de trombocitosis, así como también se documentó hasta en un tercio de los pacientes, trombocitosis como único hallazgo, previo a la aparición de neoplasias principalmente de origen pulmonar o colorrectal^{9,10}. Se han identificado

también algunos estudios que relacionan trombocitosis con otros tipos de cáncer: ovario, vejiga, riñón, páncreas, esófago-gástrico, útero y mama, e indicaron que la trombocitosis parece ser un fuerte predictor de cáncer¹⁰, lo cual sugiere que puede identificarse la trombocitosis como un marcador de evolución de la enfermedad oncológica. Esta información nos señala la utilidad de estudiar la trombocitosis en cáncer para obtener una estimación más precisa del riesgo y su participación en los procesos neoplásicos.

De acuerdo con estos hallazgos, existe una interacción biológica de las células tumorales con todos los componentes celulares del microentorno del tumor, que incluye las plaquetas, junto a la producción de factores pro tumorigénicos, por lo tanto, este estudio pretende determinar la relación de la trombocitosis con el estadio clínico, metástasis e histopatología, en los pacientes con tumores sólidos de la consulta externa de una IPS de cuarto nivel en la ciudad de Cali (Valle).

Materiales y métodos

Objetivo

Relacionar trombocitosis (>450 cel/ μ l) con el estadio clínico, metástasis e histopatología en pacientes con tumores sólidos.

Tipo de estudio

Transversal analítico.

Población

Pacientes de la consulta externa de hematología y oncología de una IPS de cuarto nivel en la ciudad de Cali (Valle).

Selección

Entre el 1º de mayo de 2017 y el 30 de abril de 2018 se obtuvieron 1.507 historias clínicas de la consulta externa, para lo cual 760 historias correspondían a tumores sólidos, y de estos solo 520 correspondían a cinco tumores sólidos (mama, pulmón, colon, próstata y ovario).

Al aplicar los criterios de inclusión (mayores de 18 años, confirmación histológica maligna para mama, pulmón, colon, próstata u ovario, no exposición a quimioterapia, hormonoterapia ni inmunoterapia), y los criterios de exclusión (presencia de un segundo primario, infecciones crónicas coexistentes, consumo

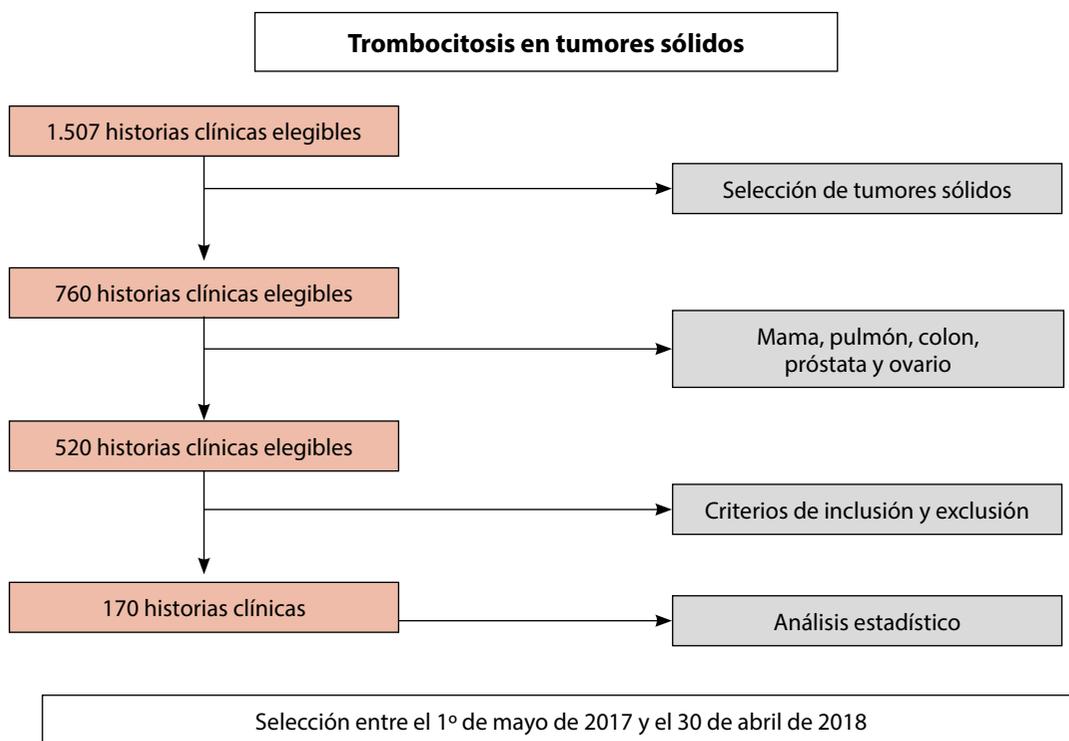


Figura 1. Diagrama propio de selección de historias clínicas de la consulta externa de una institución prestadora de salud de alta complejidad.

de suplementos multivitamínicos, hipovitaminosis demostrada, consumo de antiagregantes o anticoagulantes, consumo de esteroides, suplencia hormonal, síndromes mieloproliferativos, otras trombocitosis de causa secundaria y hepatopatía), se obtuvieron al final 170 historias clínicas de pacientes, que se constituyeron en la población final objeto de estudio (figura 1).

Posteriormente, se realizó registro de las características clínicas de cada uno de ellos, recuento de plaquetas, estadio clínico al momento del diagnóstico, tipo histológico, grado de diferenciación celular por criterios de Nottingham, perfil molecular según el tumor que aplique y presencia de metástasis.

El análisis estadístico se efectuó con el programa Stata V12.0, aplicando pruebas de distribución y análisis de regresión logística.

Resultados

De los 170 pacientes, el 76% ($n = 129$) fueron mujeres, con una proporción de 3:1 con el sexo masculino. La mediana de edad se ubicó en 63 años, con una mediana de 64 años (intervalo en el rango de 28-92 años).

La mayoría de los pacientes se encontraban en estadio II (41,8% $n = 71$), y la cuarta parte de los pacientes

(25,9% $n = 44$) estaban en estadio IV, la mediana en el valor absoluto de plaquetas fue de 261.000 cel/ μ l (10.000-860.000 cel/ μ l) (tabla 1).

Del total de pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, el 61,1% ($n = 140$) se relacionó con cáncer de mama, el 15,8% ($n = 27$) con cáncer de colon, el 12,3% ($n = 21$) con cáncer de próstata, el 5,88% ($n = 10$) con cáncer de pulmón, y el 4,7% ($n = 8$) con cáncer de ovario. El tipo histológico más común fue adenocarcinoma en el 99,4% ($n = 169$) y cerca de la mitad de los pacientes (51,7% $n = 88$) tenían un grado 2 de diferenciación.

Para el subgrupo de pacientes con cáncer de mama, el perfil molecular luminal A por inmunohistoquímica (IHQ) representó la mayor proporción (43,3% $n = 45$), seguido de luminal B (27,8% $n = 29$) y triple negativo (12,58% $n = 13$).

Para el subgrupo de pacientes con cáncer de próstata, se encontró riesgo alto en cerca de la mitad de los pacientes según Gleason y la otra mitad con riesgo intermedio, correspondiendo al 47,7% ($n = 10$) y 52,3% ($n = 11$), respectivamente.

En cuanto a la presencia de metástasis, esta característica se encontró en el 37% de la población final objeto de estudio; repartido en un 23,5% ($n = 40$) para

Tabla 1. Características de base

Características	(n = 170), N° (%)
Género:	
Femenino	129 (76)
Masculino	41 (24)
Edad en años:	
Mediana	63
Rango	28-92
Tumor sólido:	
Mama	104 (61,1)
Colon	27 (15,8)
Próstata	21 (12,3)
Pulmón	10 (5,88)
Ovario	8 (4,7)
Estadio clínico:	
I	26 (15,3)
II	71 (41,8)
III	29 (17)
IV	44 (25,9)
Recuento de plaquetas (cel/μl)	
Mediana	261 mil cel/μl
Rango	10 mil-860 mil cel/μl
Tipo histológico:	
Adeno Ca de mama	104 (61,1)
Ductal	93 (54,7)
Lobulillar	7 (4,1)
Mucinoso	4 (2,3)
Adeno Ca de colon	27 (15,8)
Adeno Ca de próstata	21 (12,3)
NSCLL	9 (5,3)
SCCL	1 (0,5)
Adeno Ca de ovario	8 (4,7)
Grado histológico:	
Bien diferenciado	31 (18,3)
Moderadamente diferenciado	88 (51,7)
Mal diferenciado	51 (30)
Perfil molecular (mama):	
Luminal A	45 (43,3)
Luminal B	29 (27,8)
HER/luminal	10 (9,62)
HER	7 (6,7)
Triple negativo	13 (12,58)
Escala de Gleason (próstata):	
2 a 4	0 (0)
5 a 7	11 (52,3)
8 a 10	10 (47,7)
Metástasis:	
Sí	63 (37)
No	107 (63)
Sitio de metástasis:	
Visceral	40 (23,5)
Óseas	23 (13,5)
Óseas + visceral	7 (4)

Distribución de frecuencia en 170 pacientes según los cinco tipos de tumor (mama, colon, pulmón, próstata y ovario) de la consulta externa de una IPS de IV nivel.

la presencia de metástasis visceral, y un 13,5% (n = 23) para aquellos con metástasis ósea, con un subgrupo de 4% (n = 7) del total de pacientes que se asoció con metástasis tanto viscerales como óseas.

Al relacionar la trombocitosis con metástasis, en el análisis de grupos y subgrupos aplicando las herramientas de significancia estadística, se encontró asociación con la presencia de metástasis OR: 6,66 (IC 1,29-34) p=0,023. En el análisis entre los 2 tipos de metástasis (óseas-viscerales-mixtas), se encontró asociación con compromiso visceral OR: 6 (IC 1,36- 26,3) p=0,018 (tabla 2).

No se encontró asociación entre la trombocitosis y el tipo histológico, perfil molecular en cáncer de mama,

Tabla 2. Análisis de grupos y subgrupos con trombocitosis

Características	Odds ratio (OR)	Valor de P	(IC95%)
Estadio clínico:			
I	-0,02	0,97	-1,69-1,63
III	1,59	0,109	-0,35-3,54
IV	1,31	0,150	-0,47-3,09
Perfil molecular (mama):			
Luminal A	1		
Luminal B	1		
HER/luminal	1		
HER	7,3	0,178	0,4-133,2
Triple negativo	1		
Escala de Gleason (próstata):			
5 a 7	0,4	0,48	0,31-5,15
8 a 10	0,42	0,48	0,39-4,6
Metástasis:			
Sí	6,66	0,023	1,29-34
No			
Sitio de metástasis:			
Visceral	4,71	0,000	2,22-9,9
Óseas	1,55	0,342	0,62-3,86

Análisis bivariado de grupos y subgrupos (estadio clínico, perfil molecular, escala de Gleason y metástasis) con trombocitosis.

Tabla 3. Proporción de trombocitosis según tipo de tumor

Tumor sólido	n (total 170)	Pacientes y valor PLT >450 mil (No%)
Mama	104	2 (1,92)
Colon	27	4 (14,81)
Próstata	21	0 (0)
Pulmón	10	0 (0)
Ovario	8	2 (25)

tanto para luminal A, luminal B o triple negativo, ni asociación para el subtipo HER OR=7,3 IC: 0,4-133,2 p=0,178. Tampoco se encontró asociación entre la trombocitosis y la escala de Gleason en el subgrupo de pacientes con cáncer de próstata en riesgo alto (OR=0,4 p=0,48).

El valor alto de plaquetas se presentó en mayor proporción en los pacientes con tumor de colon y tumor de ovario, encontrando trombocitosis en 4 de los 27 pacientes con cáncer de colon (14,81%), y en 2 de los 8 pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario (25%); en ambos casos con un valor de plaquetas >450 cel/μl (tabla 3).

Discusión

La síntesis de TPO y de interleucina 6 (IL-6) es un hallazgo importante en estados previos de trombocitosis secundaria mediada por procesos neoplásicos, donde se encuentra la generación de interacciones biológicas entre las células tumorales con componentes celulares del microentorno tumoral, incluyendo las plaquetas¹¹.

En nuestro estudio, al relacionar la trombocitosis (>450 cel/μl) con el estadio clínico e histopatología en

pacientes con tumores sólidos, se halló una importante relación entre la trombocitosis y la presencia de enfermedad metastásica, principalmente la de tipo visceral.

Este hallazgo concuerda con la información clínica reportada por Globocan, donde para el año 2012, la presencia de algún grado de trombocitosis en los tumores sólidos se relacionó con cerca de 8,2 millones de defunciones¹².

De los 170 pacientes, la mayoría fueron mujeres, en gran medida condicionado por la mayor frecuencia de diagnóstico de cáncer de mama, dentro del grupo de tumores sólidos, siendo este uno de los tumores de diagnóstico más frecuente en todo el mundo¹³ y esto afectó directamente la distribución de pacientes para este estudio.

Aunque el rango de edad de los pacientes incluidos fue amplio para cada uno de los tumores sólidos, la mediana de edad de este estudio (63 años), coincide con la frecuencia incrementada en el hallazgo de enfermedades neoplásicas para la población adulta mayor, que viene en un ascenso sostenido, debido al incremento de la esperanza de vida al nacer¹⁴.

En nuestro estudio la gran mayoría de pacientes se encontraban en estadio II, junto a una cuarta parte en estadio IV de enfermedad oncológica; este resultado ratifica la situación que enfrenta el oncólogo en cuanto a que en el momento del diagnóstico los pacientes se encuentran en estadios avanzados para esta clase de tumores, con un impacto significativo en la toma oportuna de conductas oncológicas, pues estas deben ir encaminadas al impacto en sobrevida libre de progresión y supervivencia global y no en sobrevida libre de recurrencia.

La asociación trombocitosis-cáncer ha sido estudiada por más de 100 años en pacientes después del diagnóstico¹⁵; sin embargo, aunque la trombocitosis secundaria es un fenómeno bien conocido en los pacientes con cáncer, el efecto de su interacción y los procesos biológicos es reciente, y no está completamente esclarecido¹⁶.

Este trabajo documentó el adenocarcinoma como el tipo histológico más común en todos los tipos de tumores sólidos, con un grado de diferenciación moderado, en cerca del 50% de los pacientes; si bien no se encontró asociación entre trombocitosis y grado de diferenciación o tipo histológico, la literatura indica que puede haber una relación indirecta fisiopatológica

entre factores intrínsecos de la célula tumoral y los del huésped, entre ellos las plaquetas¹⁷.

En nuestro estudio, cuando se realizó el análisis de los subgrupos en cáncer de mama, se observó que el fenotipo molecular por IHQ predominante fue el luminal A con un 43%, seguido del luminal B con un 27%, indicando una proporción superior con respecto a HER2/neu o triple negativo evaluado. Datos de otros estudios, como el reportado por Blows y colaboradores, encontraron en una serie de 12 estudios con 10.159 casos de cáncer de mama que el 78% del total de casos correspondía al tipo luminal^{18,19}. Nuestros resultados mostraron datos similares, existiendo el perfil luminal en el 71% de los casos; diferente a nuestro resultado de pacientes con expresión HER2 o HER luminal, donde el 17% presentó esta condición, siendo inferior a lo publicado en la literatura, en la que se ha expuesto que cerca del 20% al 30% del de mama expresan HER2²⁰⁻²².

Por otra parte, el estado hipercoagulable, una característica de los pacientes con cáncer y la trombocitosis, protege a las células tumorales de la citólisis y promueve metástasis, evitando la detección del sistema inmunitario²³. Esta protección plaquetaria se demuestra en varios estudios, donde se encuentra un vínculo entre la propagación del cáncer y la trombocitosis¹¹. Nuestro trabajo nos ubica en este contexto, mostrando la relación entre metástasis y trombocitosis, principalmente reflejada en la metástasis de tipo visceral, explicada por el mayor número de tumores sólidos en este grupo de estudio, en el que las características tumorales y los procesos de relación con el microambiente originan una mayor probabilidad de tener metástasis viscerales²⁴.

En cuanto al tipo histológico, en nuestra investigación, no se encontró asociación con trombocitosis, ni con el perfil molecular en cáncer de mama, hallazgo que coincide con estudios similares, como el de Anita R., publicado en 2013, con un análisis retrospectivo de 127 historias clínicas, hallando que no hay diferencias en los recuentos medios de plaquetas y los subtipos basal o HER2/neu; por lo tanto, la búsqueda de esta asociación tiene un valor limitado en la toma de decisiones clínicas²⁵. La evidencia sobre incidencia y pronóstico de la trombocitosis en el cáncer de mama es incompleta y controversial.

Hallazgos de trombocitosis se han reportado más en pacientes con cáncer de mama metastásico, determinado por la mayor concentración sérica de IL-6 en

comparación con enfermedad localizada²⁶. Nuestro estudio mostró la presencia de trombocitosis en el 4,7% de los pacientes, similar a lo encontrado en un análisis retrospectivo multivariado de 4.300 pacientes, en el cual Taucher y colaboradores demostraron trombocitosis en el 3,7%, con un subconjunto pequeño de pacientes jóvenes tendientes a presentar enfermedad T2 o T3, y no identificó la trombocitosis como factor de riesgo independiente para la supervivencia libre de recurrencia ($p=0,1355$), pero sí se asoció su presencia con mal pronóstico en cáncer de mama²⁷.

En nuestro estudio, cuando revisamos los resultados entre cáncer de colon y trombocitosis, esta relación se documentó en el 14,7% de los pacientes, siendo, junto al cáncer de ovario, uno de los dos tumores sólidos que se asoció con trombocitosis. Este hallazgo es similar a lo reportado por Kandemir y colaboradores, en 198 pacientes con cáncer de colon, donde 24 pacientes (12,1%) tuvieron trombocitosis y se correlacionó con la profundidad del tumor y la invasión linfática, indicando una asociación entre la trombocitosis y baja supervivencia, donde el recuento plaquetario ayudó a identificar un pronóstico desfavorable en este subgrupo²⁸. Resultados contrarios a lo publicado por Nyasavajjala y colaboradores, con 630 pacientes con cáncer colorrectal evaluados, en los cuales no se encontró esta asociación, independientemente del estadio²⁹; estudios retrospectivos sí han demostrado esta asociación, y la trombocitosis se señala como un factor pronóstico en pacientes con cáncer colorrectal^{30,31}, con una fuerte relación de menor supervivencia y empeoramiento en el pronóstico de cáncer colorrectal^{32,33}.

Nuestros resultados no mostraron relación entre la presencia de trombocitosis en el grupo de pacientes con cáncer de próstata, independientemente del grado de riesgo por escala de Gleason, al igual que en cáncer de pulmón. Sin embargo, en este último, los reportes de la literatura, como los expuestos por Maraz, describen un aumento en la frecuencia de trombocitosis para cáncer pulmonar según el estadio, siendo del 18,6%, 19,3%, 27,5% y 28,6% en pacientes con estadios tumorales I a IV, respectivamente³⁴. Probablemente esta diferencia es influenciada por la escasa representación de este tipo de tumor sólido en el grupo objeto de estudio.

No obstante, llama la atención en nuestro estudio que aunque la población con cáncer de ovario era pequeña, la cuarta parte de los pacientes de este grupo

presentaron trombocitosis, similar a estudios como el reportado por Crasta y colaboradores, donde la prevalencia de trombocitosis en cáncer de ovario osciló entre el 7% y 43%^{35,36}; la trombocitosis se encuentra como una característica importante en el cáncer de ovario y se asocia con el hallazgo de enfermedad en estado avanzado en el momento del diagnóstico y con períodos más cortos de supervivencia^{37,38}.

Nuestro estudio encontró resultados con estudios de características y dificultades similares. Como se indicó anteriormente, solo evaluó la relación de trombocitosis con cinco tumores sólidos de presentación frecuente (Ca colorrectal, Ca mama, Ca próstata, Ca ovario y Ca pulmón) de una amplia gama de diagnóstico neoplásico.

Es importante señalar que, en el momento del análisis de los datos, y como criterio fundamental de inclusión, el grupo objeto de estudio no se había expuesto aún a tratamiento con quimioterapia, hormonoterapia o inmunoterapia; y al evaluar el recuento de plaquetas en el análisis sanguíneo, este valor no fue influenciado positiva o negativamente, por el efecto secundario de los medicamentos citotóxicos u otros, utilizados en el control de estas entidades clínicas oncológicas, encontrando una mediana en el valor absoluto de plaquetas de 261.000 cel/ μ l, sin asociación directa con edad o género.

Es fundamental como concepto médico que el diagnóstico temprano es clave en la determinación de la supervivencia al cáncer. Solo el análisis integral de hallazgos tempranos como la trombocitosis junto con el juicio clínico permitirá identificar la enfermedad neoplásica en estadios más tempranos, marcando una diferencial vital en la detección precoz de cáncer³⁹.

Este estudio sugiere que la trombocitosis es de utilidad y debe ser tomada en cuenta como un marcador en cáncer. Debe ponerse en claro que la trombocitosis no sugiere específicamente un hallazgo de diagnóstico para cáncer o como herramienta de detección.

Estudios futuros deben comparar el riesgo para subgrupos específicos de pacientes, evaluando género, edad, estadio clínico, metástasis e histopatología, con diversos niveles de plaquetas elevadas, para combinarlos con la trombocitosis y desarrollar valores de riesgo específicos en cáncer, que serán útiles para obtener una estimación más precisa del riesgo y determinar qué cánceres específicos se presentan con trombocitosis.

Conclusión

La trombocitosis se asoció en este estudio con la presencia de enfermedad metastásica visceral, al igual que se encontró relación entre trombocitosis y cáncer de ovario y colon.

Se requiere ampliar la muestra con el fin de confirmar estos resultados, y realizar estudios que se relacionen con eficacia terapéutica.

Agradecimientos: servicio de consulta externa Dr. Álvaro J. Guerrero V, profesor y coordinador del programa de Hematología y Oncología Clínica, Universidad Libre-Cali.

Aspectos éticos de la investigación: desde el punto de vista metodológico y considerando lo expuesto en la Resolución 8430 de 1993, bajo la premisa de que no se realizará intervención directa de los pacientes por parte del grupo investigador, además de la recolección de la información, se consideró este estudio con riesgo mínimo (inherente a la investigación).

Fuente de financiación del estudio: recursos propios.

Conflictos de interés: ninguno.

Referencias

- Brewer DB, Schutze M, Bizzozero G. The discovery of the platelet, *British Journal of Haematology*. 2006;133:251-8.
- Izaguirre-Ávila R. El descubrimiento de las plaquetas. *Historia de la Medicina Rev. Biomed*. 1997;8:197-208.
- Burstein SA, Harker LA. Control of platelet production. *Clin Haematol*. 1983;12:3-22.
- Schafer A. Thrombocytosis. *N Engl J Med*. 2004;350:1211-9.
- Álvarez JF, Bedoya-Trujillo N, Saldaña J. Enfoque clínico de la trombocitosis, una revisión de la literatura. *Salutem Scientia Spiritus*. 2018;4(1):41-48.
- Carrillo-Esper R, Garnica-Escamilla MA, Ramírez-Rosillo FJ. Trombocitosis. *Rev Invest Med Sur Mex*. 2013;20(4):254-6.
- Saavedra Ramírez G, Vásquez Duque GM, González Naranjo LA. Interleucina-6: ¿amiga o enemiga? bases para comprender su utilidad como objetivo terapéutico. *Iatreia*. 2011;24(2):157-66.
- Stone RL, Alpa MN, McNeish LA. Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:610-8.
- Sarah ER, Obioha C. Clinical relevance of thrombocytosis in primary care. *British Journal of General Practice*. 2017; 67(659):e405-13.
- Baileya SE, Ukoumunne O, Sheparda E, Hamilton W. How useful is thrombocytosis in predicting an underlying cancer in primary care? A systematic review. *Family Practice*. 2017;34(1):4-105.
- Nash GF, Tornero LF, Scully MF, Kakkar A. Plaquetas y cáncer. *Lancet Oncol*. 2002;3:425-30.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in *Globocan 2012*. *Int J Cancer*. 2015;136(5):359-86.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Estadísticas de cáncer, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:7.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. *Globocan 2012*, cancer incidence and mortality world wide. *IARC Cancer Base*. 2013;11:20.
- Gómez-Gómez B, Rodríguez-Weber FL, et al. Fisiología plaquetaria, agregometría. *Med Int Méx*. 2018;34(2):244-63.
- Miao-Zhen Qiu, Rui-Hua Xu, et al. Incidence of anemia, leukocytosis, and thrombocytosis in patients with solid tumors in China. *Tumor biology*. 2010;31(6):633-41.
- Tumor-platelet interaction in solid tumors. *International Journal of Cancer*. 2012;130(12):2747-60.
- Arrechea Irigoyen MA, et al. Molecular subtypes of breast cancer: prognostic implications and clinical and immunohistochemical characteristics. *Anales Sis San Navarra*. 2011;34(2).
- Blows FM, Driver KE, et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLoS Med*. 2010;7: e1000279.
- Huang W, Newman B, Millikan R. Risk of breast cancer according to the status of HER-2/neu oncogen amplification. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000;9:65-71.
- Tsakountakis N, Sanidas E, Stathopoulos E. Correlation of breast cancer risk factors with HER2/NEU protein overexpression according to menopausal and estrogen receptor status. *BMC Women Health*. 2005;5:1-9.
- Kreike B, van Kouwenhove M, Horlings H, Weigelt B, Peterse H, Bartelink H. et al. Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas. *Breast Cancer Res*. 2007;9:65.
- Wang YH, Deng SJ. Shao-jun Deng. The pretreatment thrombocytosis may predict prognosis of patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. 2017;11(2).
- Fidler IJ. The patogénesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(6):453-8.
- Anita R, Arpard S. Paraneoplastic thrombocytosis in breast cancer. *Anticancer Research*. 2013;33:4545-6.
- Benoy I, Salgado R, Colpaert C, Weytjens R, Vermeulen PB, Dirix LY. interleukin 6, plasma VEGF, serum VEGF, and platelet load in breast cancer patients. *Clin Breast Cancer*. 2002;2:311-5.
- Taucher S, Salat A, et. al. For the Austrian breast and colorectal cancer study: Impact of pretreatment thrombocytosis on survival in primary breast cancer. *Thromb Haemost*. 2003;89:1098-106.
- Kandemir EG, Mayadagli A, Karagoz B, Bilgi O, Turken O, Yaylaci M. Prognostic significance of thrombocytosis in node-negative colon cancer. *J Int Med Res*. 2005;33(2):228-35.
- Nyasavajjala SM, Runau F, Datta S, Annette H, Shaw AG, Lund JN. Is there a role for preoperative thrombocytosis in the treatment of colorectal cancer? *Int J Surg*. 2010;8:436-438.

30. Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Iwasaki Y, Kubota K. Preoperative thrombocytosis is associated with survival after surgery for colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2012;106:887-91.
31. Kandemir EG, Mayadagli A, Karagoz B, Bilgi O, Turken O, Yaylaci M. Significación pronóstica de la trombocitosis en el cáncer de colon con ganglios negativos. *J Int Med Res*. 2005;33:228-35.
32. Qiu MZ, Yuan ZY, Luo HY, Ruan DY, Wang ZQ, Wang FH, Li YH, Xu RH. Impact of pretreatment hematologic profile on survival of colorectal cancer patients. *Tumor Biol*. 2010;31(4):255-60.
33. Sasaki K, Kawai K, Tsuno NH, Sunami E, Kitayama J. Impact of preoperative thrombocytosis on the survival of patients with primary colorectal cancer. *World J Surg*. 2012;36:192-200.
34. Maraz A, Furak J, Varga Z, Kahan Z, Tiszlavicz L, Hideghety K. La trombocitosis tiene un valor pronóstico negativo en el cáncer de pulmón. *Anti Cáncer Res*. 2013;33:1725-9.
35. Crasta JA, Premlatha TS, Krishnan SM, Vallikad E, Ramesh Kumar K. Significance of preoperative thrombocytosis in epithelial ovarian cancer. *Indian J Pathol Microbiol*. 2010;53:546.
36. Cohen JG, Tran AQ, Rimel BJ, Cass I, Walsh CS, Karlan BY, et al. Thrombocytosis at secondary cytoreduction for recurrent ovarian cancer predicts suboptimal resection and poor survival. *Gynecol Oncol*. 2014;132:5569.
37. Gungor T, KanatPektas M, Sucak A, Mollamahmutoglu L. The role of thrombocytosis in prognostic evaluation of epithelial ovarian tumors. *Arch Gynecol Obstet*. 2009;279:536.
38. Zeimet AG, Marth C, MüllerHolzner E, Daxenbichler G, Dapunt O. Significance of thrombocytosis in patients with epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170:54954.
39. Neal RD, Tharmanathan P, France B, et al. ¿El aumento del tiempo para el diagnóstico y tratamiento en el cáncer sintomático se asocia con resultados más pobres? Revisión sistemática. *Br J Cancer*. 2015;112(1):92-107.
41. Kawano M, Mabuchi S, Matsumoto Y, Sasano T, Takahashi R, Kuroda H, et al. Prognostic significance of pretreatment thrombocytosis in cervical cancer patients treated with definitive radiotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25:165662.
42. Humphrey PA. Cánceres de los órganos reproductores masculinos. En: informe sobre el cáncer en el mundo, Stewart BW, Wild CP, editors. Informe sobre el cáncer en el mundo. Lyon: Organización Mundial de la Salud; 2014.
43. Gleason DF, Mellinger GT; Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical Staging. *J Urol*. 2017;197(2S):S134-9.

Glioma pontino intrínseco difuso: paralelo entre el niño y el adulto

Diffuse intrinsic pontine glioma: parallel between the child and the adult

► Magda A. Calderón¹

¹ Fellow Hematología Pediátrica, Universidad Militar, Instituto Nacional de Cancerología (Bogotá, D.C., Colombia).

Resumen

Los gliomas del tallo son el 10-20% de los tumores cerebrales pediátricos, el glioma pontino intrínseco difuso es el glioma del tallo más común en la infancia, se trata de un grupo heterogéneo de tumores biológicamente distinto de los demás gliomas de alto grado pediátricos y del adulto.

Los pacientes con un glioma pontino intrínseco difuso presentan un rápido déficit de pares craneales, paresia o ataxia, la apariencia de estas lesiones en resonancia magnética nuclear es característica, constituyen un desafío terapéutico en la neurooncología. La quimioterapia no ha demostrado ser un tratamiento que detenga o retrase el crecimiento del tumor. La radioterapia es el único tratamiento válido, pero su eficiencia es solo transitoria.

Este artículo describe dos casos clínicos que involucran a un paciente pediátrico y a un paciente adulto, diagnosticados con un glioma pontino intrínseco difuso, el propósito es hacer un paralelo entre los casos.

Palabras clave: glioma, neoplasias encefálicas, tronco encefálico, niño, adulto.

Abstract

Brainstem tumors account for 10-20% of pediatric brain tumors, diffuse intrinsic pontine glioma is the most common brainstem tumor of childhood. Diffuse intrinsic pontine glioma is a heterogeneous group of tumors that are biologically distinct from other pediatric and adult high grade gliomas.

Patients with diffuse intrinsic pontine gliomas have a rapid cranial nerve deficit, paresis or ataxia, the appearance of these lesions on nuclear magnetic resonance is characteristic. Diffuse intrinsic pontine glioma is a therapeutic challenge in neurooncology.

Chemotherapy has not proven to be a treatment that stops or slows tumor growth. Radiation therapy is the only valid treatment, but its efficiency is only transient.

This article describes two clinical cases involving a pediatric and adult patient, diagnosed with diffuse intrinsic pontine glioma, the purpose is to do a parallel between the cases.

Keywords: Glioma, brain neoplasms, brain stem, child, adult.

Introducción

La mayoría (80%) de los tumores del tallo cerebral son gliomas pontinos intrínsecos difusos (DIPG, por su sigla en inglés)¹. Los tumores del tallo son más frecuentes en la población pediátrica, donde representan el 10-20% de todos los tumores cerebrales, y solo el 1-2% de todos los tumores cerebrales en adultos^{2,3}.

La mayoría de los tumores del tallo involucran el puente (60-63%), médula oblonga (25%) y mesencéfalo (12-15%)².

La edad promedio al diagnóstico es 6-7 años, con una mediana de supervivencia de 9-11 meses, se prevé que el 90% de los pacientes muere por la enfermedad dentro de los dos años después del diagnóstico, con una supervivencia inferior al 1% a cinco años; por otro lado, los gliomas del tallo del adulto constituyen el 1-2% de los gliomas intracraneales, con un ligero predominio en el sexo masculino, la mediana de edad al diagnóstico es la tercera década de la vida, sin embargo, los gliomas del tallo se pueden presentar a cualquier edad⁴.

Recibido: 31 julio de 2019; **aceptado:** 20 diciembre de 2019

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Magda A. Calderón. Correo electrónico: calderongasca@gmail.com

La resonancia nuclear magnética (RNM) es la herramienta principal para el diagnóstico del DIPG⁵.

Se trata de una entidad con un pronóstico sombrío, el DIPG es uniformemente fatal, a la fecha, no hay una opción curativa, la radioterapia es el único tratamiento, sin embargo, solo ofrece un beneficio transitorio al retrasar el crecimiento del tumor^{6,7}.

Descripción

Caso 1

Paciente de sexo femenino de 2 años, con cuadro de dos semanas de ataxia, hemiparesia derecha y disfagia. Se realizó una resonancia nuclear magnética (RNM) cerebral, evidenciándose localización intraaxial con epicentro en la protuberancia y en el pedúnculo cerebeloso medio en el lado izquierdo, una masa sólida de contornos bien delimitados y regulares, con escasa captación del medio de contraste, con aumento de su intensidad de señal a secuencias potenciadas en T2, hipointensa en T1, sin restricción al movimiento del agua, las secuencias de difusión y que engloba la arteria basilar (figura 1).

De acuerdo con la presentación clínica y las características de la lesión por RNM, se consideró que correspondía a un glioma difuso de la línea media. Con la intención de tomar una biopsia de la lesión, se realizó



Figura 1. RNM cerebral, secuencia T2.

una craneotomía suboccipital lateral; durante esta se encontró un gran seno sigmoideo izquierdo que ocupaba todo el diámetro de la craniectomía suboccipital lateral y sangrado profuso de seno sigmoideo que no permitió el abordaje de la fosa posterior, lo que impidió la toma de la biopsia.

Se planteó iniciar manejo con radioterapia con intención paliativa, sin embargo, la niña presentó un rápido deterioro neurológico y falleció sin haber recibido el tratamiento planeado.

Caso 2

Paciente de sexo femenino de 19 años, con clínica de tres meses de cefalea holocraneana asociada a hemiparesia derecha, de predominio en miembro superior, hipoacusia bilateral y diplopía. Se realizó una RNM cerebral identificando una lesión difusa a nivel del puente cerebral, con aumento de su intensidad de señal en secuencias T2, e hipointensa en T1.

La biopsia de la lesión mostró una neoplasia glial constituida por astrocitos atípicos con presencia de satelitosis peineuronal, células tumorales positivas para GFAP (proteína ácida fibrilar glial, por su sigla en inglés) y p53 positivo, siendo compatible con un glioma difuso de la línea media.

Con las características radiológicas y el reporte de la biopsia de la lesión, se hizo el diagnóstico de un glioma pontino intrínseco difuso.

Se indicó manejo con intención paliativa con radioterapia focal externa técnica IMRT, hasta dosis total de 54 Gy, con adecuada tolerancia y enfermedad estable durante nueve meses, luego de los cuales se presentó progresión de la enfermedad, no siendo posible realizar reirradiación por el compromiso neurológico, y la paciente falleció.

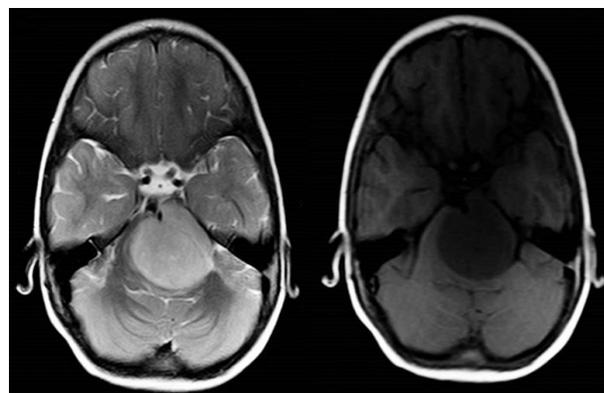


Figura 2. RNM cerebral secuencias T2 y T1.

Discusión

El DIPG tanto en niños como en adultos es una entidad con un pronóstico muy pobre, es biológicamente distinto en el niño y el adulto. Se han identificado mutaciones en H3F3A y HIST1H3B en el 78% de los DIPG pediátricos, la mutación en estos genes da lugar a la sustitución de aminoácidos en la histona H3, y sugiere que la disregulación epigenética contribuye de manera importante en la patogénesis del DIPG en pediatría. Las mutaciones somáticas de la isocitrato deshidrogenasa (IDH) son muy comunes en los gliomas de bajo grado no pontinos del adulto, y se pensaba que era poco frecuente en los DIPG, sin embargo, en el estudio *The cancer genome atlas* (TCGA), el análisis de los DIPG en adultos demostró la presencia de mutaciones IDH en el 80,1% de los pacientes⁸⁻¹⁰. Lo anterior podría dar lugar a las diferencias en el curso de la enfermedad, siendo el de los adultos más insidioso, con una clínica en algunos casos de más de tres meses de evolución, teniendo en el caso de los niños un curso más corto y rápidamente progresivo, como en el ejemplo de las dos pacientes reportadas, sin embargo, en el primer caso, no fue posible tomar la biopsia por complicaciones en el procedimiento; y en el segundo caso, aunque la biopsia reportó un DIPG, no se pudo realizar la mutación IDH ni H3-K27M.

A la fecha no existe una opción de manejo curativo, la quimioterapia ha fallado en demostrar beneficio sobre la radioterapia focal, la cual ofrece una mediana de supervivencia de 10 meses^{8,9}. Desafortunadamente, la paciente pediátrica no pudo recibir el manejo propuesto con radioterapia debido al rápido deterioro neurológico que presentó. Siguiendo el curso de la

enfermedad, la paciente adulta tuvo una supervivencia de nueve meses después de la radioterapia, posterior a esta presentó progresión de la enfermedad y no fue candidata a reirradiación.

En los últimos 30 años la mayoría de los centros que tratan el DIPG no efectuaban biopsia de la lesión, ya que podría ser potencialmente peligroso para el paciente, y no es indispensable para el diagnóstico, el cual puede hacerse por imágenes de RNM cerebral, encontrando características típicas como la ocupación de más del 50% del puente, la mayoría son hipointensos en la secuencia T1 y heterogéneamente hiperintensos en T2; después de la administración del gadolinio usualmente no hay un realce significativo. Es común que envuelva a la arteria basilar⁵.

No obstante, dados los avances en neurocirugía, la toma de biopsia de la lesión por estereotaxia es cada vez una técnica más difundida, llevando así a la ampliación del conocimiento y estudio de esta patología. Aunque la diseminación del DIPG en el tracto quirúrgico es rara, debe mencionarse este riesgo al paciente y a su familia¹¹.

Conclusión

El DIPG es una entidad con un curso rápidamente progresivo y con un pronóstico uniformemente fatal; hasta el momento no se cuenta con una opción de manejo curativo, siendo imposible la resección quirúrgica dada su localización, la radioterapia es el único tratamiento con intención paliativa en estos pacientes, con resultados transitorios. El estudio de la biología molecular de este tumor puede permitir el desarrollo de dianas terapéuticas.

Referencias

1. Upadhyaya S, Koschmann C, Muraszko K, Venneti S, Garton H, Hamstra D, et al. Brainstem low-grade gliomas in children - Excellent outcomes with multimodality therapy. *J Child Neurol*. 2017;32(2):194-203.
2. Eisele S, Reardon D. Adult brainstem gliomas. *Cancer*. 2016;122(8):2799-809.
3. Klimo P, Nesvick C, Broniscer A, Orr B, Choudhri A. Malignant brainstem tumors in children, excluding diffuse intrinsic pontine gliomas. *J Neurosurg Pediatr*. 2016;17(1):57-65.
4. Reyes G, Mokhtari K, Martin N, Delattre C, Laigle F. Adult brainstem gliomas. *The Oncologist*. 2012;17(3):388-97.
5. Hoffman L, Van Zanten V, Colditz N, Baugh J, Chaney B, Hoffmann M, et al. Clinical, radiologic, pathologic, and molecular characteristics of long-term survivors of diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG): a collaborative report from the International and European Society for Pediatric Oncology DIPG Registries. *J Clin Oncol*. 2018;36(19):1963-72.
6. Laigle F, Doz F, Delattre J. Brainstem gliomas in children and adults. *Curr Opin Oncol*. 2008;20(6):662-7.
7. Hu J, Western S, Kesari S. Brainstem glioma in adults. *Front Oncol*. 2016;6(180):1-7.

8. Yoshida K, Sulaiman N, Miyawaki D, Ejima Y, Nishimura H, Ishihara T, et al. Radiotherapy for brainstem gliomas in children and adults: a single-institution experience and literature review. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2017;13(2):e153-60.
10. Gwak H, Park H. Developing chemotherapy for diffuse pontine intrinsic gliomas (DIPG). *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;120(3):111-9.
11. Vanan M, Eisensta D. DiPG in children – what can we learn from the past? *Front Oncol*. 2015;5:(237):1-17.
12. Lobon M, Santa-María V, Puerta P, Candela S, Ramos M, Gómez M, et al. Tumor dissemination through surgical tracts in diffuse intrinsic pontine glioma. *J Neurosurg Pediatr*. 2018;22(6):678-83.

Inhibidor de punto de control inmunitario en melanoma pediátrico. Reporte de caso

Immune checkpoint inhibitor in pediatric melanoma. Case report

► Magda A. Calderón¹

¹ Fellow Hematología Pediátrica, Universidad Militar, Instituto Nacional de Cancerología (Bogotá, D.C., Colombia).

Resumen

Se presenta el caso de una paciente femenina de 15 años que desarrolló un melanoma maligno estadio IIID en la región glútea izquierda. La paciente fue sometida a resección local de lesión y biopsia de ganglio centinela. Posteriormente, fue tratada con terapia adyuvante con interferón, desafortunadamente la paciente abandonó el tratamiento, retomándolo cuatro meses después y se documenta progresión de la enfermedad; en ese momento recibió tratamiento con un inhibidor de punto de control inmunitario, presentando una respuesta desfavorable, con progresión de la enfermedad.

Este reporte de caso destaca los hallazgos clínicos de esta patología y presenta controversias relacionadas con el tratamiento con un inhibidor de punto de control inmunitario en el melanoma pediátrico.

Palabras clave: cáncer, melanoma, niños, inmunoterapia.

Abstract

We document a 15-year-old girl who developed a stage IIID malignant melanoma on her left gluteal region. The patient underwent a local excision and sentinel lymph node biopsy, and then she was treated with adjuvant therapy with interferon, unfortunately the patient abandoned treatment, she resumed treatment four months later, and disease progression was detected, she received treatment with a immune checkpoint inhibitor and presented an unfavorable response, with disease progression.

This case report highlights the clinical findings of this condition and presents controversies related to treatment with a immune checkpoint inhibitor in pediatric melanoma.

Keywords: cancer, melanoma, child, immunotherapy.

Introducción

El melanoma cutáneo es la forma más letal de cáncer de piel y es la segunda causa de cáncer en adolescentes y adultos jóvenes entre los 15 y 29 años, su incidencia aumenta con la edad, siendo 1,1 casos por millón entre los niños de 1 a 4 años, hasta 10,1 casos por millón en pacientes entre los 15 y 19 años. Aproximadamente el 2% de todos los melanomas son diagnosticados en pacientes menores de 20 años¹⁻³.

El manejo quirúrgico continúa siendo el pilar del tratamiento y la única terapia efectiva para la lesión primaria del melanoma y las metástasis ganglionares. El

melanoma en la población pediátrica debe ser tratado tan agresivamente como en los adultos, teniendo en cuenta que esta entidad es igual de devastadora en ese grupo etario^{4,5}.

Debido a su relativa infrecuencia en la población pediátrica, y a la constante aparición de nuevas terapias para el manejo de la enfermedad metastásica, plantea un desafío en el tratamiento de estos pacientes^{2,6}.

Caso clínico

Paciente de 15 años con diagnóstico de melanoma maligno invasivo sobre nevus melanocítico

Recibido: 2 de diciembre 2019; **aceptado:** 23 de diciembre de 2019

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Magda A. Calderón. Correo electrónico: calderongasca@gmail.com

congénito en la región glútea izquierda tipo BRAF *wild type* (WT), quien fue sometida a manejo quirúrgico con resección de la lesión, realización de colgajo y vaciamiento inguinal izquierdo por hallazgo de ganglio centinela positivo. Con posterior tratamiento adyuvante con interferón 2 alfa-2b, presentando toxicidad dada por la elevación de transaminasas, por lo que la paciente y su familia decidieron abandonar el tratamiento, retomándolo al cabo de cuatro meses; cuando se reinició la administración de interferón, durante la fase de mantenimiento, se documentó progresión de la enfermedad, con compromiso metastásico a la mama derecha, por lo que se efectuó mastectomía, y dos meses después se evidenció compromiso pulmonar. Con intención paliativa se decidió administrar tratamiento con nivolumab, completando dos ciclos, al término de los cuales presentó una nueva progresión de la enfermedad, dada por aumento del tamaño de las lesiones hasta de un 50% y compromiso metastásico cerebral y gástrico; se suspendió el manejo con nivolumab y se indicó manejo con radioterapia en la lesión recidivante de la mama derecha y la masa gástrica, y se planteó la posibilidad de recibir tratamiento con quimioterapia con carboplatino y paclitaxel, sin embargo, debido a la progresión de la enfermedad, la paciente falleció.

Discusión

Antes del reconocimiento del nevus de Spitz como una entidad separada, el pronóstico del melanoma en la edad pediátrica se consideraba favorable, ya que con frecuencia el nevus de Spitz era erróneamente diagnosticado como melanoma, y el curso de esa clase de nevus es benigno. El melanoma maligno en la población pediátrica es una entidad agresiva, con potencial altamente metastásico^{7,8}. Son factores de riesgo conocido para el desarrollo de melanoma maligno, la raza blanca, sexo femenino, edad avanzada y la exposición ambiental a radiación UV¹⁰, así como el nevus melanocítico congénito¹¹.

Los pacientes pediátricos con melanoma en estadio I/II tienen una supervivencia global del 94,5% a 10 años, mientras que la tasa es del 60,1% para los pacientes con enfermedad en estadio III y tan solo del 30% a cinco años en pacientes con enfermedad diseminada⁹.

Aunque la resección quirúrgica de la lesión es uno de los pilares del tratamiento, las estrategias de terapia adyuvante como la radioterapia, quimioterapia, y en los últimos años, los inhibidores de punto de control inmune, como el nivolumab, un anticuerpo monoclonal tipo IgG4 contra el receptor de muerte programada 1 (PD-1), con el que se ha demostrado una mejoría en la supervivencia libre de recurrencia del 70,5% a 12 meses^{12,13}.

Si bien el uso de inhibidores de punto de control inmune ha revolucionado la terapia sistémica para el cáncer, con supervivencias a largo plazo sin precedentes en pacientes con ciertos tipos de cáncer avanzado, la identificación de los pacientes candidatos a esta clase de terapia es un reto, así como la caracterización de los pacientes en mayor riesgo de tener complicaciones o eventos adversos graves¹⁴.

Posterior a la introducción de la terapia con inhibidores de punto de control inmune, diferentes grupos clínicos reportaron datos retrospectivos de pacientes con progresión tumoral acelerada después del inicio de estos medicamentos, sin embargo, se han descrito casos de hiperprogresión en pacientes que reciben medicamentos diferentes a estos¹⁵⁻¹⁷.

Hasta el momento se postulan cinco mecanismos por los que los inhibidores de punto de control inmune podrían causar hiperprogresión, entre estos: 1. expansión de los linfocitos T reguladores, 2. exhaustión de los linfocitos T, 3. modulación de la respuesta inmune tumoral, 4. aumento de la respuesta inflamatoria y 5. activación de vías oncogénicas¹⁵.

A la fecha se desconoce la incidencia precisa del fenómeno de hiperprogresión, algunos estudios reportan una incidencia hasta del 14%, como es el estudio de Ferrara y colaboradores¹⁸, donde 56 de 406 pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de célula no pequeña desarrollaron hiperprogresión, siendo el primer estudio en aportar datos comparativos de hiperprogresión en pacientes que recibían quimioterapia o inhibidores de punto de control inmune, demostrando que puede ocurrir el fenómeno en ambas modalidades de tratamiento, siendo más frecuente en el segundo grupo^{15,18}.

Los agentes inhibidores de punto de control inmune pueden precipitar la progresión de la enfermedad, lo que hace necesario y urgente la identificación de factores de riesgo en el paciente para su prevención y/o mitigación^{19,20}.

Referencias

1. Indini A, Brecht I, Del Vecchio M, et al. Cutaneous melanoma in adolescents and young adults. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;e27292.
2. Dean P, Bucevska M, Strahlendorf C, et al. Pediatric melanoma: A 35-year population-based review. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2017;5(3):e1252.
3. Ferrari A, Bisogno G, Cecchetto G, et al. Cutaneous melanoma in children and adolescents: the Italian rare tumors in pediatric age project experience. *J Pediatr*. 2014;164(2):375-82.
4. Larsen A, Jensen M, Krag C. Long-term survival after metastatic childhood melanoma. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2014;2:e163.
5. Albino F, Wood B, Oh A, et al. A case of pediatric melanoma: treatment considerations in advanced disease. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2015;3:e402.
6. Bernal L, Russi A, Lizarazo D, et al. Estrategias de adyuvancia en melanoma: actualización e implicaciones para la práctica. *Rev. Cáncer de Piel*. 2018;1(1):31-4.
7. Ceballos P, Ruiz R, Mihm M. Melanoma in children. *N Engl J Med*. 1995;332:656-62.
8. Rousi E, Koskivuo I, Kaarela O, et al. Clinical and pathological aspects of melanoma among children in Finland. *Acta Derm Venereol* 2016;96:718-20.
9. Paradela S, Fonseca E, Pita S. Prognostic factors for melanoma in children and adolescents. *Cancer*. 2010;116:4334-44.
10. Strouse J, Fears T, Tucker M, et al. Pediatric melanoma: risk factor and survival analysis of the surveillance, epidemiology and end results database. *J Clin Oncol*. 2005;23(21):4735-41.
11. Kinsler V, O'Hare P, Bulstrode N. Melanoma in congenital melanocytic naevi. *Br J Dermatol*. 2017;176(5):1131-43.
12. Robert C, Long G, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without *BRAF* mutation. *N Engl J Med*. 2015;372:320-30.
13. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377:1824-35.
14. Popat S. Hyperprogression with immunotherapy: is it real? Editorial. *Cancer*. 2019;125(8):1218-20.
15. Champiat S, Ferrara R, Massara C. Hyperprogressive disease: recognizing a novel pattern to improve patient management. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(12):748-62.
16. Yilmaz M, Akovali B. Hyperprogression after nivolumab for melanoma: a case report. *J Oncol Pharm Pract*. 2019 May 8:1078155219845436.
17. Ji Z, Peng Z, Gong J. Hyperprogression after immunotherapy in patients with malignant tumors of digestive system. *BMC Cancer*. 2019;19:705.
18. Ferrara R, Mezquita L, Texier M, et al. Hyperprogressive disease in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with PD-1/PD-L1 inhibitors or with singleagent chemotherapy. *JAMA Oncol*. 2018;4(11):1543-52.
19. Borcoman E, Nandikolla A, Long G, et al. Patterns of response and progression to immunotherapy. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2018;38:169-78.
20. Popat V, Gerber D. Hyperprogressive disease: a distinct effect of immunotherapy? *J Thorac Dis*. 2019;11(Suppl 3):S262-5.

Enfermedad de Castleman retroperitoneal: a propósito de un caso

Retroperitoneal Castleman's disease: about a case

► Rafael Pila Pérez¹, Pedro Rosales Torres², Rafael Pila Peláez³, Jaider Luis Saurith Monterrosa⁴

¹ Especialista en segundo grado en Medicina Interna. Profesor titular.
² Especialista en primer grado en Anatomía Patológica. Instructor.
³ Especialista en segundo grado en Medicina Interna. Profesor auxiliar.
⁴ Especialista en primer grado en Medicina Interna.

Resumen

Fundamento: presentamos el caso de un paciente de 35 años de edad con una enfermedad de Castleman retroperitoneal, la cual es excepcionalmente rara.

Objetivo: esta patología en sus formas localizadas puede tener un amplio espectro de presentación, que en ocasiones plantea grandes problemas de diagnóstico diferencial. Exponemos un caso hialino-vascular que se manifiesta como una única masa retroperitoneal. Hacemos énfasis en la clasificación diferencial y revisamos brevemente la literatura.

Caso clínico: varón de 35 años que ingresa por dolor epigástrico y en hipocondrio izquierdo acompañado de vómitos y síndrome constitucional. El examen físico y el estudio analítico practicado fueron normales, excepto un VSG de 60 mm/1 h. Los métodos imagenológicos ponen de manifiesto mediante el ultrasonido abdominal una masa retroperitoneal bien definida de 5 x 4 x 3 cm, la cual fue confirmada por la tomografía axial computarizada (TAC). Al negarse a realizarse biopsia y estudio histopatológico, se practicó la exéresis del tumor. El estudio histopatológico de la pieza determinó que se trataba de una hiperplasia angiofolicular linfoide retroperitoneal localizada en su variante vascular.

Conclusiones: la enfermedad de Castleman retroperitoneal es una entidad muy rara que en ocasiones se presenta como masa única. El diagnóstico diferencial debe hacerse con masas retroperitoneales primarias generalmente malignas. Los estudios imagenológicos no son concluyentes, por lo que el diagnóstico positivo y diferencial debe ser anatomopatológico.

Palabras clave: enfermedad de Castleman, retroperitoneo.

Abstract

Background: A case of 35-year old patient with a retroperitoneal Castleman disease which is exceptionally rare is presented.

Objective: This illness in the localized form can have an extensive range of presentation that in occasions it poses great troubles of differential diagnosis. We expose a hyaline-vascular case that it shows like a only retroperitoneal mass, we do emphasis in the classifications and briefly revise the literature.

Clinic case: Male of 35 years old who is admitted at the hospital for epigastric pain in left hipocondrio accompanied of vomits and constitutional syndrome. The physical exam and the lab test made were normals except for VSG of 60 mm/1 h. The image-nologic methods showed through abdominal ultrasonography a retroperitoneal mass well defined of 5 x 4 x 3 cm, which was confirmed by computerized axial tomography. The biopsy and histopathology study were refused by the patient, so the removal of the mass was practiced. The histopathology study of the piece shows that it was a retroperitoneal angiofolicular linfoid hyperplasia localized in its vascular variety.

Conclusions: Retroperitoneal Castleman disease is a very rare entity that occasionally develops like one mass. The differential diagnosis must be done with primary retroperitoneal masses generally malignant. Since the histopathology studies are not conclusive for that reason, the positive and differential diagnosis must be anatomopatologic.

Keywords: Castleman disease, retroperitoneal.

Recibido: 25 de febrero de 2019; aceptado: 30 de julio de 2019

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Jaider Luis Saurith Monterrosa.

Dirección: calle General Gómez # 452 Camagüey (Cuba), CP 70100. Correo electrónico: jaidersaurith@hotmail.com

Introducción

Aunque descrita previamente por Symmers en 1921 y con posterioridad por otros autores, la hiperplasia ganglionar angiofolicular se denomina también enfermedad de Castleman (EC), porque fue este autor en 1956 quien en un estudio de 13 enfermos delimitó los criterios clínicos patológicos que caracterizan a este proceso¹. Es un raro desorden linfoproliferativo de etiología desconocida caracterizado por el crecimiento expansivo del tejido linfático. Sinónimos de la EC son la hiperplasia angiofolicular, hiperplasia nodular linfoide y el hamartoma linfoide angiomatoso². Castleman lo observó a raíz de un grupo de pacientes con grandes masas mediastínicas que parecían timomas¹. Kellen³ en 1972 denominó a esta entidad como EC y clasificó 81 casos desde el punto de vista histológico en una variedad hialino-vascular (HV) (70%) y una variedad de células plasmáticas (CP). Aunque se localiza más comúnmente en el mediastino (70% de los casos), se han comunicado en el cuello (14%), órbita, axila (2%), sistema nervioso central, pelvis (4%), músculo esquelético, páncreas, mesenterio, recto y retroperitoneo³⁻⁵. Se presenta un caso de EC de variedad HV en retroperitoneo, el primero reportado en nuestro hospital y cuyo diagnóstico definitivo no fue posible hasta el estudio anatomopatológico.

Caso clínico

Paciente varón de 35 años de edad con antecedentes de salud anterior, sin antecedentes patológicos familiares o personales de interés, gastronómico de profesión, fumador de una cajetilla diaria de cigarrillos, no enólico. Consulta por dolor abdominal en epigastrio e hipocondrio izquierdo, continuo, sin irradiación, sin relación con las ingestas de alimentos y acompañándose de vómitos, astenia, anorexia, fiebre de 38°C y pérdida de peso. La exploración física no muestra alteraciones, solamente pérdida de 5 kg de peso en los últimos dos meses.

El estudio analítico de hemoquímica, glucemia, función renal, enzimas hepáticas, pancreáticas e iones está dentro de los parámetros normales, y VDRL no reactivo y VIH negativo. Los cultivos de sangre, orina, heces fecales, y los estudios de inmunología no mostraron alteraciones. ECG:

normal, radiografía de tórax: sin alteración, al igual que la prueba de Mantoux con PPD-5D, solo velocidad de sedimentación globular positiva: 60 mm/1 h (vn: 10 mm/h). Se le realizó una endoscopia con resultado normal.

Se indicó ultrasonido abdominal, en lo que se objetivó una masa retroperitoneal de 5 x 4 x 3 cm, bien definida, homogénea, de predominio hipoecogénico con moderado refuerzo acústico posterior. No existían adenopatías retroperitoneales, ni líquido en cavidad. La TAC confirmó el tumor anteriormente señalado, poniéndose en evidencia una masa bien definida que se realizó de forma homogénea tras la administración de contraste endovenoso, localizado en contacto con el psoas, aorta y uréter izquierdo, pero sin signos de infiltración.

El paciente rechazó la posibilidad de realización de biopsia. Fue sometido a tratamiento quirúrgico por laparotomía, lo que confirmó la existencia de una masa redondeada con un tinte rojizo, bien definido, hipervascularizada, que se extrajo sin dificultad de tejidos vecinos (figuras 1 y 2). El examen histopatológico e inmunohistoquímico determinó el diagnóstico de hiperplasia linfoide de tipo hialino-vascular (figuras 3 a 6). El paciente presentó un posoperatorio normal, egresándose a los 15 días con controles cada tres meses.

Discusión

La EC es un conjunto de entidades que incluyen el crecimiento de tumores del tejido linfático. Se presenta en ambos sexos y la edad fluctúa entre 2 y 85 años^{4,5}; nuestro paciente tenía 35 años. Hasta el momento actual se desconoce la etiopatogenia exacta, pero todos los estudios indican una deficiente inmunorregulación que proviene de la proliferación excesiva de linfocitos B y células plasmáticas en lóbulos linfocíticos, procesos inmunes, inmunodeficiencia en inflamación crónica de bajo grado, o se relaciona con un aumento de interleucina 6^{4,5,7,8}. Cronian *et al.*⁹ la clasifican en tres variedades:

a) El tipo hialino-vascular (HV) es el más frecuente en alrededor del 90% de los casos^{4,6}. La mayoría son asintomáticos y localizados o pueden crecer, pero sin malignidad en los ganglios linfáticos⁷. La mayoría de los casos (70%) se localiza en el mediastino^{2,3}. En nuestro enfermo se encontró

este tipo, pero en el retroperitoneo.

b) El tipo de células plasmáticas (CP), menos del 10%, puede presentarse como forma localizada entre el 9% y 24%, y en su mayoría es multicéntrica^{4,6,8}, asociándose a síntomas de compromiso sistémico, especialmente fiebre, esplenomegalia, leucocitosis, pérdida de peso, anemia hemolítica e hipergammaglobulinemia; también se relaciona con el síndrome Poems, sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin y plasmocitoma⁴⁻⁸.

c) Es una variedad asociada al herpesvirus 8, y casi su totalidad se presenta en pacientes con VIH. Se puede relacionar con otros tipos de linfomas o sarcomas, teniendo un pronóstico fatal^{4,8}.

Esta categorización es parecida a la de Talat y Schultze¹⁰, los cuales revisaron a 416 enfermos con VIH negativo, basándose en la información obtenida de 1791 artículos a nivel mundial. Se diferencian los pacientes con VIH negativo y VIH positivo, y clasifican a los primeros en: a) I-EC de tipo unicéntrico VH; b) II-EC de tipo unicéntrico de células plasmáticas o EC de celularidad mixta o EC multicéntrico VH; c) III-C de tipo multicéntrico de células plasmáticas; y d) a los casos de VIH positivo los colocan en clase IV con enfermedad multicéntrica. Pero aún se continúa empleando la clasificación antigua o morfológica que las divide en variedades unicéntricas y multicéntricas, y existe la clasificación histopatológica con cuatro tipos fundamentales: el hialino-vascular (HV), el de células plasmáticas (CP), el multicéntrico sin otra especificación y el asociado al herpesvirus⁴.

La presentación de la EC como masa

retroperitoneal solitaria es muy rara, con unos 122 casos publicados hasta el momento actual⁷, como se precisó en este enfermo. Esta localización crea dificultades diagnósticas y terapéuticas, ya que representa un sitio inusual de una enfermedad poco frecuente⁹⁻¹¹.

Solo un 10% de los casos son sintomáticos, bien por compresión tumoral de órganos vecinos, bien por síndrome inflamatorio sistémico, y consisten en: molestias pospandriales, vómitos a repetición, retención urinaria, dolor lumbar o abdominal que en ocasiones es intenso, pérdida de peso y fiebre con sudores nocturnos^{4,7}. Casi todos observados en este caso y que obligaron a concurrir a consulta. Solamente el 10% con la variedad HV manifiesta algún tipo de complicación importante⁷. La forma sistémica generalmente es fatal, puesto que presenta complicaciones infecciosas y desarrollo de tumores malignos^{5,8}. Actualmente se están probando anticuerpos monoclonales⁵ antiinterleucina-6 en esta variedad, además de esteroides, agentes quimioterápicos e, incluso, trasplante de médula¹², pero aún no se establecen las pautas de tratamiento definitivo.

Conclusiones

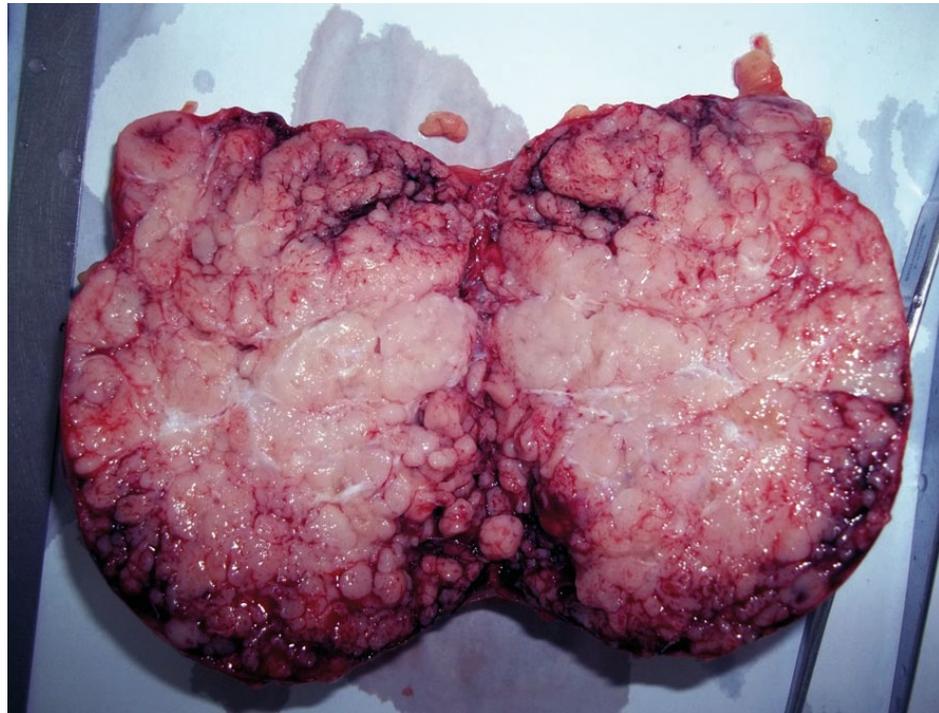
Reportamos un caso de EC de variedad hialino-vascular retroperitoneal cuyo diagnóstico se efectuó con el estudio histopatológico luego de realizar la terapéutica quirúrgica. El pronóstico de las lesiones solitarias de la variedad HV es favorable y no se reportan recidivas cuando la recesión es completa y correcta, como ha sucedido en este caso.

Anexos



Figura 1. Obsérvese la lesión tumoral redondeada polilobulada bien delimitada encapsulada de 5 x 4 x 3 cm y con pequeñas hemorragias subcapsulares, de consistencia firme.

Figura 2. Corte sagital que muestra superficie del tumor con evidente apariencia ganglionar. Obsérvese presencia de bandas fibróticas blanquecinas que dividen los nódulos linfoides.



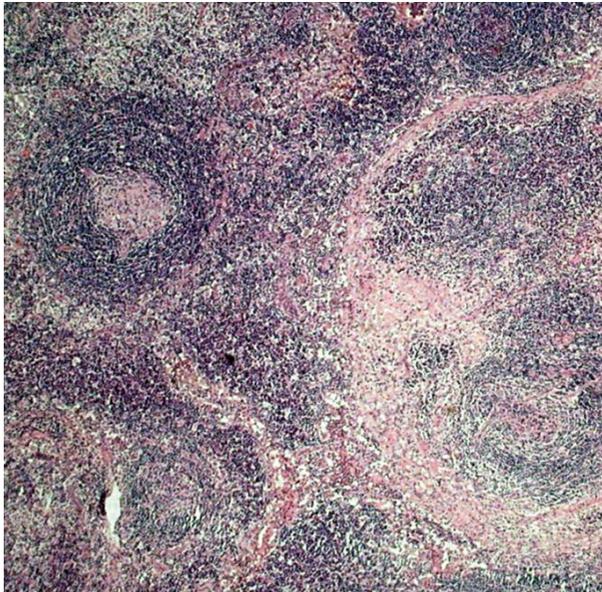


Figura 3. Microfotografía de un campo histológico que evidencia un patrón celular nodular linfoide atípico formado por folículos anormales con centro germinativo pequeño, vascularizado e hialinizado. Marcada fibrosis en bandas interfoliculares (HE 20x).

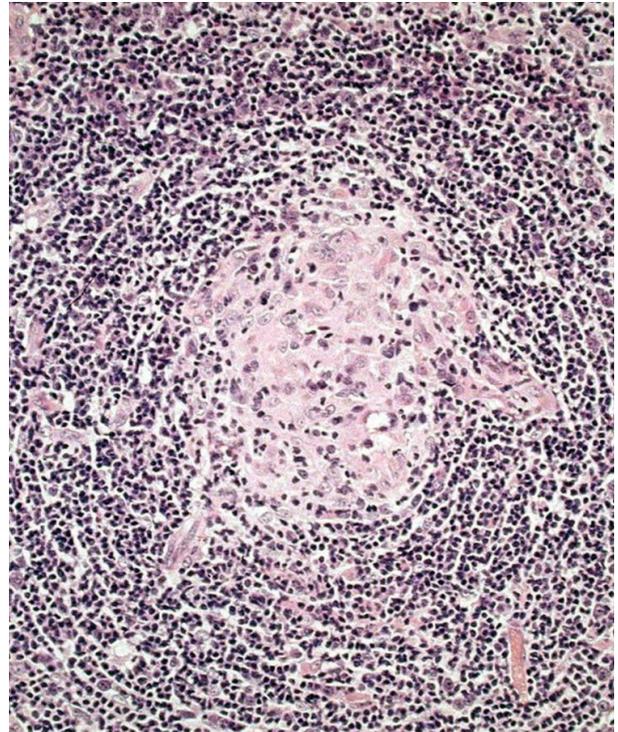


Figura 4. Imagen anterior de un folículo. Obsérvese el centro germinal con vasos hialinizados y un manto predominante con varias capas concéntricas en 'tela de cebolla' (HE 40x).

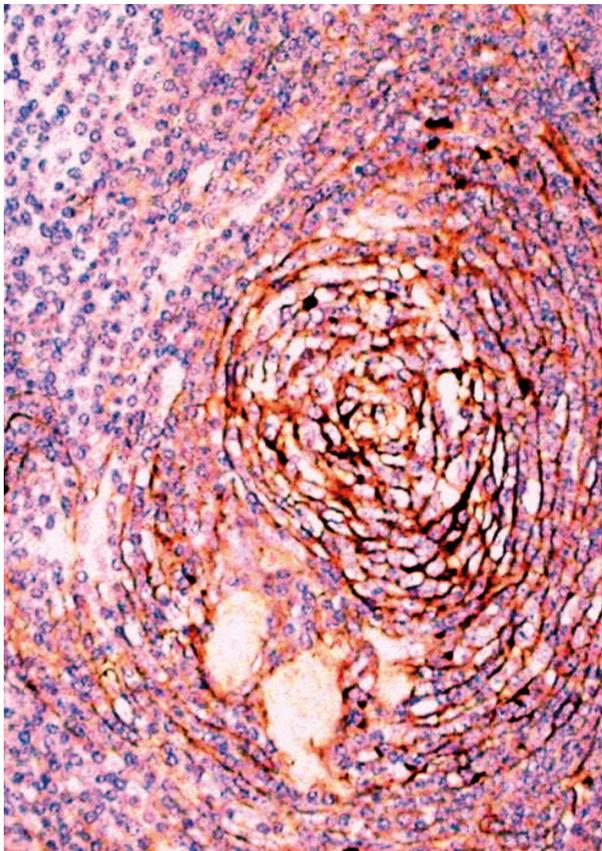


Figura 5. CD23. Obsérvese la positividad de un patrón arremolinado centro-folicular que demuestra la marcada hiperplasia de células dendríticas intra y extrafolliculares típicas de esta enfermedad (IHQ-40x).

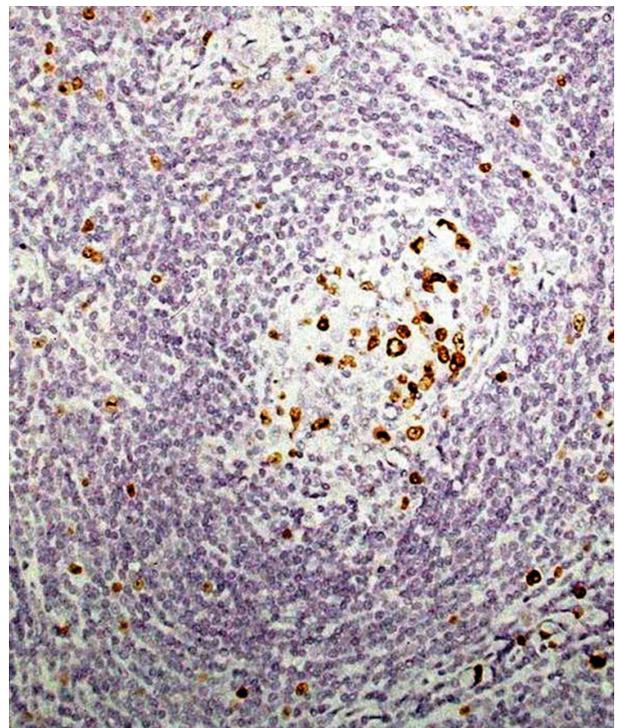


Figura 6. Microfotografía de Ki-67. Obsérvese el escaso índice proliferativo centro-folicular que demuestra la ausencia de malignidad (IHQ-40x).

Referencias

1. Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. *Cancer*. 1956;9(4):822-30.
2. Liang J, Newman JG, Frank DM, Chalian AA. Cervical unicentric Castleman disease presenting as a neck mass: case report and review of the literature. *Ear Nose Throat J*. 2009;88(5):E8-11.
3. Keller AR, Hochhoolzer L, Castleman B. Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer*. 1972;29(3):670-83.
4. Sharmiashville de Nieto I, Garrido Sánchez A. Enfermedad de Castleman de localización peripancreática. *Anales Médicos (Mex)*. 2017;62(2):137-40.
5. Bonini C, Boretti J, Villavicencio R, Costa Magna C, Oxilia H, Ferrer J, et al. Enfermedad de Castleman de localización retroperitoneal (peripancreática). *Hallazgos imaginológicos. Anuario Fundación Doctor J. R. Villavicencio*. 2004;XII:181-6.
6. Petrosino P, Arenas A, Vera Prada G, Dogarte Floresy C, Alvarado R. Enfermedad de Castleman: una enfermedad ganglionar gigante inusual. *Revista Médica de la Extensión Portuguesa - ULA*. 2009;3(2):44-7.
7. Carmona Campos E, Moreno Arcos P, Hernández Álvarez D, Castro León A. Enfermedad de Castleman: una rara causa de masa retroperitoneal. *Arch Esp Urol*. 2014;67(2):199-203.
8. Zapata Bonilla S, López Vargas R, Scherling Ocampo A, Morales Leyte A, García Ilizaturri L. Enfermedad de Castleman multicéntrica tipo hialino-vascular en pacientes inmunocompetentes. *Gac Méd Mex*. 2015;15(5):648-54.
9. Cronian DM, Warnker RA. Castleman disease: an update on classification and spectrum of associated lesions. *Adv Anat Pathol*. 2009;16(4):226-46.
10. Talat N, Schultze KM. Castleman's disease: systematic analysis of 416 patients from literature. *Oncologist*. 2011;16(9):1316-24.
11. Bonekamp D, Horton KM, Hruban RH, Fishman EK. Castleman disease: the great mimic. *Radiographics*. 2011;31(6):1793-807.
12. Cacciari V, Arra A, D'Alessandro D, Errea S, Kohan D, Elsner B, et al. Enfermedad de Castleman e infección por VIH: presentación de dos casos y revisión de la literatura. *Actualizaciones en Sida e Infectología*. 2015;23(88):33-41.

Instrucciones para los autores

Instructions for authors

Introducción

La *Revista Colombiana de Hematología y Oncología (RCHO)* es la publicación oficial de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO), tiene carácter semestral y su finalidad es la expansión y difusión del conocimiento relacionado con la hematología, la oncología y otras áreas afines. Su visión es ser para 2022 una revista indexada.

Audiencia

La revista va dirigida a enfermeras, médicos generales y especialistas en las áreas de hematología, oncología, patología y biología molecular,

así como a tomadores de decisiones en salud, estudiantes y miembros de la comunidad académica y científica.

Áreas temáticas

La *RCHO* publica artículos sobre mecanismos moleculares, epidemiología, características clínicas, tratamiento e intervenciones en salud pública de neoplasias y condiciones hematológicas benignas.

Categorías de publicación

La revista publica en los siguientes formatos: Se aceptan artículos en inglés siempre y

Formato	Descripción	Longitud máxima*
Editorial	Documentos breves que hacen referencia a temas de interés, local e internacional. Usualmente son encargados por el comité editorial.	1.000 palabras
Artículo original	Reportes de resultados originales de estudios realizados en cualquiera de las áreas de interés. Se incluyen en esta categoría las revisiones sistemáticas.	5.000 palabras 6 elementos entre figuras y tablas
Revisión	Consulta cuidadosa y crítica de la bibliografía existente sobre un tema, que proporciona una actualización narrativa y específica que sugiere pautas para nuevas investigaciones. Estas serán solicitadas por el comité editorial a expertos en cada tema.	5.000 palabras 5 elementos entre figuras y tablas
Casos clínicos	Descripción de un caso de interés para la práctica hematológica y oncológica rutinaria que represente una contribución significativa para la toma de decisiones y el desarrollo de la investigación.	3.000 palabras 3 elementos entre figuras y tablas
Imágenes	Presentación sucinta e ilustrada de un tema que muestra de forma didáctica un concepto referente a una enfermedad o diagnóstico hematológico u oncológico.	1.000 palabras 4 figuras
Cartas al editor	Comentarios al contenido de la revista o algún tema de interés común para los profesionales relacionados con la hematología, la oncología y otras áreas afines. Se reciben antes de la publicación del siguiente número al que hacen referencia.	500 palabras
Especiales	Documentos creados exclusivamente por solicitud del comité editorial. Incluye documentos históricos, homenajes y resultados destacados de estudios de investigación.	5.000 palabras

* El conteo de palabras para la longitud máxima no incluye resumen, palabras clave, referencias, tablas, figuras ni material suplementario.

cuando su redacción haya sido revisada por un traductor certificado.

Consideraciones especiales

Los artículos sometidos deberán tener en cuenta las siguientes condiciones de la revista:

- Todo artículo resultado de investigación en seres humanos debe tener aprobación de un comité de ética. Debe adjuntarse copia del acta correspondiente y mencionarse su número en el cuerpo del artículo.
- Ningún artículo debe incluir información que permita identificar a los sujetos de investigación. Lo anterior incluye nombres, documentos de identidad, direcciones, teléfonos, correos electrónicos, fotografías no censuradas del rostro y fechas completas de nacimiento, ingreso y egreso.
- Los casos clínicos deben adjuntar carta del paciente (o su representante legal en caso de impedimento) autorizando el uso de la información clínica con fines científicos. Bajo ninguna circunstancia dicha autorización permite la publicación de información que le identifique. Las fotografías no deben incluir el rostro; de ser necesario se debe censurar debidamente.
- Los ensayos clínicos y revisiones sistemáticas deben incluir el protocolo como material suplementario.
- La revista no aceptará para publicación artículos derivados de investigaciones con acusaciones vigentes de fabricación (datos inventados), falsificación (alteración u omisión de metodología o resultados) o plagio (uso sin crédito del material de otros autores). En caso de identificar estas conductas en un artículo ya publicado, la revista procederá con la retracción de la publicación.

Sometimiento

Los autores deben someter sus artículos únicamente usando la plataforma de la revista,

disponible en <http://revista.acho.info/ojs>. Se debe crear una cuenta de usuario e iniciar sesión para acceder. La plataforma solicitará datos básicos del artículo y pedirá se adjunten los archivos requeridos. La carta de presentación, el manuscrito y los formatos de declaración de conflicto de interés de los autores son obligatorios.

Los autores podrán retirar su sometimiento antes de que este sea aceptado por la revista (ver paso 4 sección "Evaluación y publicación" más adelante). Una vez el manuscrito sea enviado a revisión de estilo, los autores se comprometen a continuar el proceso hasta el final.

Carta de presentación

Debe adjuntarse al sometimiento una carta firmada por todos los autores que contenga la siguiente información:

- **Listado de autores:** debe estar en orden de aparición, indicando dos nombres y un apellido. En caso de que un autor desee usar sus dos apellidos, estos deben unirse con un guion.
- **Información de los autores:** un título de pregrado, un título de posgrado relevante y el nombre del departamento e institución u organización a la que se atribuirá el trabajo. Otra información, como código Orcid y página web, es opcional.
- **Autor de correspondencia:** nombre, dirección, teléfono fijo y correo electrónico. Se recomienda fuertemente que se consigne información institucional en lugar de personal. Adicionalmente, debe presentar las siguientes declaraciones:
 - **Contenido inédito:** los autores certifican que el manuscrito o partes significativas de este no han sido publicadas o sometidas en revistas diferentes a la RCHO.
 - **Cumplimiento de las normas éticas vigentes:** los autores certifican que la información

plasmada en el manuscrito es auténtica y que, según aplique, la ejecución del estudio ha cumplido con la reglamentación vigente sobre ética en investigación.

- **Autoría:** los autores certifican que cumplen con los cuatro criterios de autoría del ICMJE:
 1. Realizar contribuciones sustanciales a la concepción o diseño del estudio; o la adquisición, análisis o interpretación de los resultados.
 2. Escritura del manuscrito o la revisión crítica de su contenido intelectual.
 3. Aprobación del contenido final del manuscrito.
 4. Aceptación de la responsabilidad del contenido del manuscrito, con el fin de garantizar que toda inquietud relacionada con la exactitud o integridad de cualquier parte del trabajo sea investigada y resuelta adecuadamente.
- **Respeto a los derechos de reproducción:** en caso de que el manuscrito use tablas o figuras que provengan de otras fuentes ya publicadas, los autores certifican que han recibido permiso de la respectiva editorial para reproducirlas. Se deben anexar los soportes correspondientes.
- **Conflictos de interés:** los autores deben declarar la existencia de intereses económicos o intelectuales que puedan resultar en sesgos o decisiones inadecuadas sobre la investigación, para que los lectores, los evaluadores y el comité editorial puedan emitir sus propias conclusiones. Cada autor debe diligenciar y adjuntar el formato interactivo desarrollado por el ICMJE, disponible en <http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>
- **Otorgación de licencia para publicar:** los autores otorgan a la revista el permiso para publicación del manuscrito en caso de ser aceptado. Se generará una licencia creative commons para la distribución sin modificaciones ni fines comerciales del artículo (CC

BY-NC-ND 4.0), con la condición de atribución a los autores (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>).

La página web de la revista cuenta con una plantilla de carta de presentación para su descarga y diligenciamiento.

Requisitos del manuscrito

- Formato de archivo de texto enriquecido (RTF), Microsoft Word® (DOC o DOCX) o Libre Office (ODT).
- Hoja carta, márgenes de 2,5 centímetros.
- Fuente Arial, tamaño 12 puntos, interlineado doble.
- No exceder la longitud máxima indicada en las categorías de publicación.
- Estar escrito con adecuada redacción, ortografía y gramática. Si bien la *ACHO* hace corrección de estilo de los artículos aceptados, un manuscrito considerado incomprensible para el editor será rechazado.
- Tener las siguientes secciones, comenzando en páginas diferentes:
 1. Portada:
 - Título completo del manuscrito en español.
 - Resumen en español: máximo 250 palabras. Los artículos originales requieren un resumen estructurado compuesto por introducción, objetivos, métodos, resultados y conclusiones. Los ensayos clínicos deben seguir los lineamientos de Consort (<http://www.equator-network.org>).
 - Cinco a 10 palabras clave en español usando los descriptores en ciencias de la salud (DeCS, <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>), los cuales no hacen parte del conteo de palabras.
 - Título completo del manuscrito en inglés.
 - Resumen en inglés (abstract): debe

- cumplir con las mismas características del resumen en español.
- Cinco a 10 palabras clave en inglés usando términos MeSH válidos (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>).
2. Cuerpo del manuscrito: debe estar dividido en secciones y subsecciones según el tipo de publicación. Se recomienda fuertemente que los artículos originales y los casos clínicos sigan las guías de publicación de la Red Equator según el tipo de estudio (<http://www.equator-network.org>). Para mayor información sobre estas secciones, consultar las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE, por su sigla en inglés), sección “Preparación del manuscrito”, disponibles en <http://www.icmje.org/recommendations/>. Al final de los artículos originales se deben incluir cuatro secciones adicionales:
 - Agradecimientos: única sección opcional; se usa para reconocer a las personas que dieron importantes aportes al manuscrito sin cumplir con los criterios de autoría.
 - Aspectos éticos de la investigación, según corresponda.
 - Fuente de financiación del estudio.
 - Conflictos de interés: breve resumen de los potenciales conflictos de interés identificados a partir de la declaración hecha para la carta de presentación.
 3. Referencias: se debe usar el formato Vancouver (descritas en orden de citación usando números arábigos), generadas idealmente por un software de citación. Existe un listado exhaustivo de ejemplos en https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. Para información detallada sobre cómo citar fuentes inusuales, como bases de datos y páginas web, consultar el libro *Citing medicine*, disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>
 4. Tablas: se usan para presentar con exactitud datos repetitivos que tomarían demasiado texto para su descripción. Deben numerarse en orden de citación usando números arábigos, tener un título corto y autosuficiente, y un pie de tabla con notas relevantes y la explicación de las siglas usadas. Se deben crear usando la opción de tabla de un procesador de texto; no se aceptarán tablas que separen sus columnas con tabulaciones o espacios introducidos manualmente.
 5. Figuras: se usan para visualizar datos repetitivos de forma que se permita evidenciar tendencias o generar conclusiones fácilmente. También se permiten esquemas o fotografías relevantes a la investigación. Deben numerarse en orden de citación usando números arábigos, tener un título corto y autosuficiente, y un pie de figura con notas relevantes y una leyenda con la explicación de los símbolos usados. Una vez aceptado el manuscrito para publicación, se deberán enviar los archivos originales en alta resolución (mínimo 300 dpi), en formato TIFF, JPEG o EPS y esquema de colores CMYK.

Material suplementario

Los autores son bienvenidos a complementar su manuscrito con material adicional que, por motivos de espacio, especificidad o formato (audiovisuales o bases de datos), no pueda incluirse en el artículo, el cual estará disponible en su versión en línea. Para los

ensayos clínicos y las revisiones sistemáticas, será obligatorio incluir los protocolos como material suplementario. El contenido adicional debe citarse en el texto del manuscrito (por ejemplo, "Ver material suplementario 1") y adjuntarse como un archivo separado en el sometimiento. Al ser parte del manuscrito, el material suplementario debe cumplir con todas las condiciones técnicas, éticas, de autoría y de estilo. Su inclusión será a discreción del editor.

Evaluación y publicación

Una vez los autores completen el sometimiento del manuscrito en la plataforma, esta enviará a los correos electrónicos una notificación de recibido, la cual incluirá un código único que permitirá su seguimiento. A partir de ese momento se seguirán los siguientes pasos:

1. La oficina editorial verificará que se cumplan los requisitos mínimos del sometimiento (ver secciones "Carta de presentación" y "Requisitos del manuscrito" en la sección anterior). De encontrar faltas importantes, esta solicitará a los autores que realicen los ajustes correspondientes.

2. Una vez el manuscrito cumpla con los requisitos mínimos, el editor determinará si el manuscrito sometido es de interés de la revista. De ser negativo, se enviará un comunicado a los autores comunicando la decisión y finalizando el proceso.

3. Si el manuscrito es de interés de la revista, la oficina comunicará a los autores sobre el inicio del proceso de evaluación. El editor asignará mínimo dos pares evaluadores, uno de ellos metodológico. La oficina editorial enviará a los evaluadores una versión del manuscrito sin la información de los autores.

4. Los evaluadores revisarán el documento en un lapso de tres semanas calendario y enviarán sus observaciones al editor, quien, a partir de las sugerencias de los evaluadores, tomará la decisión final: aceptado con cambios menores, aceptado

con cambios mayores o rechazado. La oficina editorial notificará a los autores de la decisión, adjuntando las observaciones anónimas de los evaluadores.

5. En caso de aceptación, los autores harán los cambios solicitados por el editor y enviarán el manuscrito corregido junto con una carta de respuesta a las observaciones. En caso de rechazo, los autores podrán apelar la decisión escribiendo una carta al editor exponiendo sus contraargumentos y realizando los ajustes que consideren necesarios. El comité editorial analizará el caso y el editor enviará una respuesta final a los autores.

6. La oficina editorial confirmará la recepción del manuscrito corregido y la carta de respuesta.

- En caso de haberse solicitado cambios menores, el editor verificará que estos se hayan realizado y enviará respuesta a los autores indicando la aprobación final o la solicitud de ajustes según corresponda. Este paso se repite hasta lograr la versión final.
- En caso de haberse solicitado cambios mayores, la oficina editorial enviará la carta de respuesta de los autores y el manuscrito corregido a los evaluadores para nueva revisión. A partir de sus comentarios, el editor enviará respuesta a los autores indicando la aprobación final o la solicitud de ajustes según corresponda. Este paso se repite hasta lograr la versión final.

7. La oficina editorial subirá a la página web de la revista la versión sin diagramar del artículo para que esté disponible para los lectores antes de la emisión impresa (versión en prensa en línea) y proveerá a los autores con un vínculo de acceso.

8. La oficina editorial solicitará a los autores las imágenes en alta resolución de las figuras usadas en el manuscrito, si aplica.

9. La oficina editorial enviará a los autores el

manuscrito con las correcciones de estilo para su validación. Los ajustes que den a lugar deben hacerse en los siguientes tres días. Solo se permiten cambios relacionados con esta fase del proceso (ortografía, gramática, redacción).

10. La oficina editorial enviará a los autores las galeradas (artículo con diagramación preliminar) para su revisión. Las correcciones que

den a lugar deben hacerse en los siguientes tres días. Solo se permiten cambios mínimos a las galeradas (por ejemplo, corrección de un error de ortografía o de tipografía generado por la diagramación). Una vez recibidas las correcciones, la revista publicará la versión web definitiva e impresa definitiva en el número al cual fue asignada.

