

REVISTA COLOMBIANA DE
HEMATOLOGÍA
Y ONCOLOGÍA



ACHO

Felicitaciones!

A nuestros primeros **34** recertificados por La Asociación Consejo de Acreditación y Recerficación Médica de Especialistas y Profesiones Afines - CAMEC

y

La Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO

Hacen constar que:

Dra. Aylén Vanessa Ospina Serrano
Especialidad de Oncología Clínica

Dr. Carlos Alberto Ortiz Santacruz
Especialidad de Oncología Clínica

Dra. Carmen Rosales Oliveros
Especialidad de Hematología

Dra. Claudia Patricia Casas Patarroyo
Especialidad de Hematología

Dr. Eduardo Humberto Beltrán Dussan
Especialidad de Oncohematología Pediátrica

Dr. Guillermo Enrique Quintero Vega
Especialidad de Hematología

Dra. Isabel Munévar López
Especialidad de Hematología y Oncología Clínica

Dr. Javier Ignacio Godoy Barbosa
Especialidad de Hematología y Oncología Clínica

Dr. Javier Mauricio Segovia Gómez
Especialidad de Hematología y Oncología Clínica

Dra. Lina María Abenoza Sierra
Especialidad de Hematología

Dra. María Helena Solano Trujillo
Especialidad de Hematología

Dr. Pedro Luis Ramos Guette
Especialidad de Oncología Clínica

Dr. Ricardo Elías Bruges Maya
Especialidad de Oncología Clínica

Dra. Teresa Adriana Linares Ballesteros
Especialidad de Oncohematología Pediátrica

Dra. Virginia Abello Polo
Especialidad de Hematología

Dr. Álvaro Gómez Díaz
Especialidad de Hematología y Oncología Clínica

Dr. Joaquín Donald Rosales Martínez
Especialidad de Hematología

Dr. Juan Guillermo Restrepo Molina
Especialidad de Hematología y Oncología Clínica

Dra. Claudia Lucia Sossa Melo
Especialidad de Hematología

Dr. José Negib Marun Chagin
Especialidad de Hematología

Dra. Martha Luz Daza De Bojanini
Especialidad de Hematología

Dra. Claudia Claret Vargas Losada
Especialidad de Oncología Clínica

Dr. José Domingo Saavedra Ramírez
Especialidad de Oncología Médica

Dr. José Domingo Torres Hernández
Especialidad de Hematología

Dr. Kenny Mauricio Gálvez Cárdenas
Especialidad de Hematología

Dr. Luis Rodolfo Gómez Wolff
Especialidad de Oncología Clínica

Dr. Mauricio Jaramillo Restrepo
Especialidad de Hematología

Dr. Germán Echeverría Echeverría
Especialidad de Oncología Clínica

Dr. Gustavo Adolfo Rojas Uribe
Especialidad de Oncología Clínica

Dr. Jaime Alberto González Díaz
Especialidad de Hematología y Oncología Clínica

Dr. José Fernando Lobatón Ramírez
Especialidad de Hematología y Oncología Clínica

Dr. Manuel Enrique González Fernández
Especialidad de Hemato - Oncología

Dr. Raimundo Patricio Manneh Amastha
Especialidad de Oncología Clínica

Dr. Carlos Enrique Sanabria Labrador
Especialidad de Hematología

Se encuentran recertificados durante el periodo 2019 - 2023

Dr. Efraín Alonso Gómez López
Presidente CAMEC

Dr. Javier Ignacio Godoy Barbosa
Presidente ACHO

Dr. Guillermo Enrique Quintero Vega
Presidente Comité CAR



REVISTA COLOMBIANA DE
HEMATOLOGÍA
Y ONCOLOGÍA



ACHO



REVISTA COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

MAYO DE 2019 • VOLUMEN 6 - NÚMERO 1 [Publicación oficial de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología]

Miembros de la Junta Directiva ACHO 2017-2019

Presidente

Javier Ignacio Godoy Barbosa

Vicepresidente

Jaime Alberto González Díaz

Secretaria

Aylen Vanessa Ospina Serrano

Tesorera

Carmen Rosales Oliveros

Vocales principales

Virginia Abello Polo

Javier Mauricio Segovia Gómez

Manuel Enrique González Fernández

Jheremy Enrique Reyes Castellanos

Vocales suplentes

Claudia Lucía Sossa Melo

Ray Antonio Manneh Copp

José Fernando Lobatón Ramírez

Andrés Yepes Pérez

ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

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

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

José María Acostamadiedo Vergara, MD, Esp.
Clínica Portoazul
Barranquilla, 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

ASESORÍA CIENTÍFICA

Instituto para la Evaluación de la Calidad
y la Atención en Salud - IECAS
Carrera 13 N° 32-51 Torre 3 Oficina 321
www.iecas.org

Producción editorial, prerensa e impresión

legis | Comunicación
Gráfica

www.comunicaciongraficalegis.com

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

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

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

www.acho.com.co

Fecha de disponibilidad en línea:

15 de mayo de 2019

Contáctenos para inquietudes y sugerencias en:

revista@acho.com.co

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] MAYO DE 2019 • VOLUMEN 6 - NÚMERO 1

EDITORIAL

- 8** Terapia neoadyuvante en cáncer de mama
Pedro Ramos

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 10** Experiencia clínica con ipilimumab en el tratamiento de melanoma metastásico o irreseccable en el Instituto Nacional de Cancerología (Bogotá, Colombia) (serie de casos)
Paola Andrea Pinilla, Ricardo Elías Brugés Maya, Ricardo Sánchez Pedraza
- 18** Tratamiento de los derrames pleurales malignos con quimioterapia sistémica, después del drenaje con tubo de tórax
Héctor González, Hugo Londoño, Yina Mancera
- 23** Supervivencia de cáncer de mama tratado con quimioterapia neoadyuvante
Pedro Luis Ramos Guette, María Atenas Ramos Escalante, Diana Silva, Mario Gonzales, Mauricio García

CASOS CLÍNICOS

- 29** Mieloma múltiple asociado a síndrome de Sjögren secundario: primer reporte de caso colombiano
Andrés Felipe Peña Muñoz, Mónica Duarte Romero, Paola Ximena Coral Alvarado

ARTÍCULO ESPECIAL

- 33** Tratamiento del melanoma maligno en Colombia: resultados encuesta ACHO y Proyecto Grupo Colombo-Español del tratamiento multidisciplinario del melanoma
Aylen Vanessa Ospina Serrano, Laura Bernal

IMÁGENES EN HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

- 38** Caso leucemia eritroide pura
Gloria Elena Mora, Bibiana Martínez M., Enrique Pedraza, Sergio Ardila, Javier Figueroa, Óscar Peña, Mauricio Gómez, Angie Guarín, Herman Esguerra, Licet Villamizar, Angélica Montañez, Gustavo López

40 INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

REVISTA COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

[Official publication of ACHO] MAY 2019 • VOLUME 6 - NUMBER 1

EDITORIAL

- 8** Neoadjuvant therapy for breast cancer
Pedro Ramos

ORIGINAL ARTICLES

- 10** Clinical experience with ipilimumab in the treatment of metastatic or unresectable melanoma at the National Institute of Cancerology (Bogotá, Colombia) (case series)
Paola Andrea Pinilla, Ricardo Elías Brugés Maya, Ricardo Sánchez Pedraza
- 18** Pleural effusions treatment with chemotherapy
Héctor González, Hugo Londoño, Yina Mancera
- 23** Survival of breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy
Pedro Luis Ramos Guette, María Atenas Ramos Escalante, Diana Silva, Mario Gonzales, Mauricio García

CLINIC CASES

- 29** Multiple myeloma associated to secondary Sjögren syndrome: first Colombian case report
Andrés Felipe Peña Muñoz, Mónica Duarte Romero, Paola Ximena Coral Alvarado

SPECIAL ARTICLE

- 33** Treatment of malignant melanoma in Colombia: results of the ACHO survey and the Colombo-Spanish Group Project of the multidisciplinary treatment of melanoma
Aylen Vanessa Ospina Serrano, Laura Bernal

IMAGES IN HEMATOLOGY AND ONCOLOGY

- 38** Pure erythroid leukemia: a case
Gloria Elena Mora, Bibiana Martínez M., Enrique Pedraza, Sergio Ardila, Javier Figueroa, Óscar Peña, Mauricio Gómez, Angie Guarín, Herman Esguerra, Licet Villamizar, Angélica Montañez, Gustavo López

40 INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Terapia neoadyuvante en cáncer de mama

Neoadjuvant therapy for breast cancer

► Pedro Ramos¹

¹ Clínica Oncocare.

La terapia neoadyuvante en cáncer de mama se refiere al tratamiento sistémico previo a cirugía (preoperatorio), que tradicionalmente está indicada en cáncer de mama localmente avanzado independiente del estado de receptores y HER2, para permitir cirugía cuando es irreseccable y, cuando es reseccable, realizar cirugía conservadora, además de evaluar la efectividad de la terapia sistémica por medio de las respuestas patológicas completas (PCR) y los marcadores de respuesta y resistencia en especímenes de sangre y tejidos.

El uso de terapia neoadyuvante en la enfermedad inicial estadios I y II está indicada si la relación mama-tumor no permite cirugía conservadora para mejorar los resultados estéticos y disminuir complicaciones, como el linfedema; en los pacientes triple negativos y HER2, se utiliza aun en tumores pequeños, porque se asocian a altas respuestas patológicas y mejoría en desenlaces a largo plazo; en receptores positivos, se puede emplear si se quiere cirugía conservadora y la relación tumor-mama no lo permite.

En pacientes con compromiso axilar N1, se usa para obviar la disección axilar y efectuar ganglio centinela, que reduce las complicaciones, como el linfedema, y en casos en que se requiera diferir la cirugía, como en las mujeres embarazadas o por otras razones médicas.

Desde el estudio NSABP 18, sabemos que la administración de la quimioterapia neoadyuvante versus la adyuvante se asocia con los mismos resultados en supervivencia libre de enfermedad y global.

Se define respuesta patológica completa como la ausencia de enfermedad invasiva residual en la mama y axila (ypT0/is, ypn0); la enfermedad residual *in situ* no afecta el riesgo de recurrencia a distancia.

La evaluación previa al tratamiento quirúrgico se hace con eco y mamografía; en casos seleccionados, se emplea la resonancia magnética, pero esta no afecta los resultados finales y aumenta la realización de mastectomías; es útil en mamas densas, multicentricidad, compromiso profundo axilar, de la mamaria interna y pared torácica, pero hay que balancear riesgos de falsos positivos.

Los estudios de extensión en estadios I y II están indicados solo por síntomas y anomalías de laboratorios, en estadio III sí son rutinarios.

Evaluación ganglionar axilar: si hay ganglios palpables, Bacaf o trucut; y si no son palpables, ultrasonido; si son sospechosos, biopsia; si hay ganglios positivos, se marcan con clic para disminuir falsos negativos del 1,4% versus el 10,1% con ganglio centinela; si los ganglios son negativos, se sugiere centinela inicial o centinela después de la neoadyuvancia.

Respecto al tipo de terapia neoadyuvante, se usa la quimioterapia, terapias blanco y, en algunos casos, la hormonoterapia; se han utilizado antiangiogénicos sin buenos resultados y se investiga el empleo de los inhibidores PARP, inhibidores de ciclinas, everolimus y fulvestrant.

En los pacientes triple negativos, el esquema más usado es antraciclina más taxanos, idealmente dosis densas; se adiciona en casos de alto riesgo carboplatino, que incrementa las PCR, pero no es clara la mejoría en los resultados a largo plazo; hay estudios iniciales con inhibidores PARP en curso; en casos de contraindicación de antracíclicos, se pueden utilizar platinos con taxanos.

En los pacientes que son HER2 positivos, la neoadyuvancia incluye el uso de trastuzumab más

quimioterapia, que aumenta la PCR, la supervivencia libre de eventos y la global; además, el empleo de pertuzumab en paciente de alto riesgo incrementa la PCR, está pendiente demostrar resultados a largo plazo. El uso con lapatinib en combinación aumenta también la PCR sin demostrar resultados a largo plazo.

En pacientes con receptor hormonal positivo, si es localmente avanzado, deben recibir terapia neoadyuvante; y si es estadio II, puede hacerse cirugía inicial o neoadyuvancia; si desea cirugía conservadora y hay mala relación tamaño tumoral-tamaño de la mama, en premenopáusicas se usa quimioterapia preferiblemente, dado que los resultados con hormonoterapia son inferiores; en posmenopáusicas, los resultados son similares, pero se prefiere quimioterapia y se reserva para pacientes con comorbilidad, frágiles o que no desean quimioterapia. En los esquemas se prefiere inhibidores de aromatasas sobre tamoxifen; las nuevas opciones combinadas con inhibidores de ciclinas, everolimus, fulvestrant están en investigación.

En el estudio de Ramos y colaboradores, publicado en este número, se analiza la neoadyuvancia con

quimioterapia en el grupo de pacientes HER2 positivo, triple negativos y receptores positivos, con información de PCR y de resultados a largo plazo; las PCR para HER2 fueron del 27% y los tiempos de supervivencia libre de enfermedad se ven disminuidos por el compromiso de 10 o más ganglios HR 2,96 (IC95% 1,24-3,27) y se aumentan en respuestas patológicas completas HR 0,29 (IC95% 0,11-0,72).

Los tiempos de supervivencia global se ven reducidos por el compromiso de 10 o más ganglios HR 2,93 (IC95% 1,29-6,66) y se incrementan en respuestas patológicas completas HR 0,43 (IC95% 0,21-0,87); durante el seguimiento se observaron 81 (23,14%) eventos de recaída y 70 (20%) eventos de muerte.

Estos resultados de disminución en la supervivencia en asociación con compromiso ganglionar masivo de 10 o más ganglios, lo mismo que la asociación de PCR con mejorías en la supervivencia, concuerdan con los publicados en la literatura.

En conclusión, este estudio permite tener información en nuestro país de nuestra práctica clínica, de interés y motivación para generar más investigación en este tema en los diferentes grupos de oncología.

Experiencia clínica con ipilimumab en el tratamiento de melanoma metastásico o irresecable en el Instituto Nacional de Cancerología (Bogotá, Colombia) (serie de casos)

Experiencia con ipilimumab en el tratamiento de melanoma metastásico o irresecable

Clinical experience with ipilimumab in the treatment of metastatic or unresectable melanoma at the National Institute of Cancerology (Bogotá, Colombia) (case series)

► Paola Andrea Pinilla¹, Ricardo Elías Bruges Maya², Ricardo Sánchez Pedraza³

¹ Oncóloga clínica, División Posgrados y Formación Avanzada, Facultad de Medicina, Universidad El Bosque. Instituto Nacional de Cancerología (Bogotá, D.C., Colombia).

² Coordinador y jefe de Programa de Oncología Clínica, División Posgrados y Formación Avanzada, Facultad de Medicina, Universidad El Bosque.

³ Coordinador del Área de Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología (Bogotá, D.C., Colombia). Coordinador del Área de Epidemiología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología.

Resumen

Objetivo: el presente estudio pretende describir las características clínicas, progresión y mortalidad de pacientes con melanoma metastásico o irresecable tratados con ipilimumab en el Instituto Nacional de Cancerología entre enero de 2013 y junio de 2015.

Métodos: se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de melanoma metastásico o irresecable en tratamiento con ipilimumab durante enero de 2013 a junio de 2015 en el Instituto Nacional de Cancerología en Bogotá (Colombia). Se efectuó análisis descriptivo de las variables cuantitativas por medidas de tendencia central y de dispersión, y de las variables cualitativas por medio de frecuencias y porcentajes. Se llevó a cabo análisis de comparación de supervivencia con los datos (Kaplan-Meier).

Resultados: se identificaron un total de 22 pacientes, con una edad promedio de 60,7 años (DE 15,2). Un 27,3% recibió el manejo como primera línea; el 59%, como segunda línea; y el 13,6%, como tercera línea. El 59% terminó los cuatro ciclos de tratamiento y el 40,9% tuvo un esquema incompleto, dado por toxicidad limitante en el 18,2%, progresión de la enfermedad en el 9,1% y muerte en el 9,1%. Se encontró una tasa de mortalidad del 0,0106/100 mil pacientes al mes [IC95% 6,15-18,2] y una mediana de supervivencia postratamiento de 6 meses [IC95% 3,78-8,21].

Conclusiones: este estudio descriptivo retrospectivo sugiere que el uso de ipilimumab en nuestra población tiene una eficacia y seguridad inferior a la reportada en estudios internacionales de aprobación de la molécula, por lo cual se hace necesario ampliar los datos nacionales, con la colaboración interinstitucional, para conocer el comportamiento a nivel país de la enfermedad, y con ello también se debe proponer un análisis de costo-efectividad ajustado a nuestra población.

Palabras clave: ipilimumab, melanoma, neoplasia metastásica.

Abstract

Objective: This study aims was to describe the clinical characteristics, progression and mortality of patients with metastatic or unresectable melanoma treated with ipilimumab at the National Cancer Institute between January 2013 and June 2015.

Methods: We performed a retrospective descriptive study of patients older than 18 years with metastatic or unresectable melanoma on treatment with ipilimumab during January 2013 to June 2015 at the National Cancer Institute in Bogotá (Colombia). A descriptive analysis of the quantitative variables was carried out by measures of central tendency and dispersion and qualitative variables by means of frequencies and percentages. A comparison of survival (Kaplan-Meier) was performed.

Results: A total of 22 patients were identified, with a mean age of 60.7 years (SD 15.2). 27.3% received management as first line, 59% as second line and 13.6% as third line. 59% completed the 4 treatment cycles and 40.9% had an incomplete treatment, given by limiting toxicity in 18.2%, disease progression in 9.1%, and death in 9.1%. We found a mortality rate of 0.0106/100,000 patients per month [95%CI 6.15-18.2] and a post-treatment survival of 6 months [95%CI 3.78-8.21].

Conclusions: This retrospective descriptive study suggests that the use of ipilimumab in our population has an efficacy and safety lower than that reported in international studies of approval of the molecule, so it should be expanded national data, with inter-institutional collaboration to know the behavior at the country level of the disease, and a cost and affection analysis should also be proposed to our population.

Key words: ipilimumab, melanoma, neoplasm metastasis.

Recibido: 5 de diciembre de 2017; Aceptado: 8 de marzo de 2019

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Paola Andrea Pinilla. Dirección: Avenida carrera 9 # 103A-36 consultorio 304
Teléfono: 310 877 1363. Correo electrónico: paopini@hotmail.com

Abreviaciones

AJCC: American Joint Committee on Cancer

CTL-4: linfocito citotóxico asociado a proteína 4

CD80/CD86: clúster de diferenciación 80/clúster de diferenciación 86

DE: desviación estándar

ECOG: escala de la Eastern Cooperative Oncology Group

HR: tasa de riesgo

IC95: intervalo de confianza percentil 95

IgG1: inmunoglobulina G1

INC: Instituto Nacional de Cancerología

LDH: deshidrogenasa láctica

PCR: proteína C reactiva

SNC: sistema nervioso central

TGO: transaminasa glutámico-oxalacética

TGP: transaminasa glutámico-pirúvica

TNM: sistema de clasificación de tumores malignos basado en tamaño/nódulos/metástasis

Introducción

El melanoma maligno es el sexto cáncer, de acuerdo con su incidencia (casos nuevos) en los Estados Unidos (25,2/100 mil habitantes)¹. En Colombia, se estima una tasa de incidencia anual ajustada por edad para hombres de 3,0 por 100 mil habitantes y en mujeres de 2,7 por 100 mil habitantes². Durante el período 2008-2012, el Registro Poblacional de Cáncer de Cali reporta una incidencia estandarizada por edad de 2,7/100 mil en hombres y 2,5/100 mil en mujeres³. El registro por departamentos muestra la mayor incidencia en Bogotá, con 120 hombres y 160 mujeres en el período de 2007 a 2011; seguidos por el Valle del Cauca, con una incidencia de 70 hombres y 97 mujeres; y, en tercer lugar, Cundinamarca, con 40 hombres y 41 mujeres⁴.

El melanoma deriva de células neuroectodérmicas a partir de melanocitos y tiene diferentes patrones de presentación que son específicos por edad, con vías etiológicas distintas, manifestando heterogeneidad en su presentación. Datos de los Estados Unidos, Australia y otros países anglosajones informan que el subtipo más común en estas regiones es el de extensión superficial, correspondiendo aproximadamente al 70% de los casos, con una edad media de presentación de 40 años. Un estudio conducido en el INC en 2012 encontró que el melanoma lentiginoso acral es el subtipo más frecuente en la población colombiana², datos similares a estudios internacionales que reportan tasas de aparición del 35-60% en pacientes de tez morena (asiáticos, afroamericanos e hispanos)⁵. Las mutaciones halladas en los pacientes con melanoma lentiginoso acral son en KIT y PDGFRA, a diferencia de pacientes con extensión superficial⁶. Esta variación en subtipo conlleva un comportamiento molecular, terapéutico y de evolución de enfermedad diferente en nuestra población.

Se han propuesto distintos factores que pueden influenciar el pronóstico del melanoma metastásico, como el sitio inicial de metástasis⁷⁻⁹, los valores de LDH [HR 1,97, IC95% 1,59-2,40 (p <0,00001)]¹⁰, un

pobre estado funcional, género masculino, número de sitios metastásicos, tiempos cortos libres de enfermedad, hipoalbuminemia, neutrofilia pretratamiento y leucocitosis¹¹⁻¹⁴.

En el melanoma metastásico o irreseccable, el pilar del tratamiento es la terapia sistémica; sin embargo, la cirugía tiene un papel especial en los pacientes cuyas expectativas de vida así lo permitan. En la actualidad, la inmunoterapia con diferentes agentes, como monoterapia o combinaciones terapéuticas, hace parte de las recomendaciones de las guías internacionales de tratamiento^{15,16}.

El ipilimumab es un anticuerpo monoclonal IgG1, que bloquea la señal inhibidora de un antígeno de superficie, el CTL-4. El ipilimumab evita la unión de CTLA-4 a sus ligandos CD80/CD86 y con ello aumenta la activación y proliferación de células T efectoras que infiltran el tumor desde los ganglios linfáticos¹⁷. La inhibición de la señalización inducida por CTLA-4 también puede reducir la función de las células T reguladoras, lo que puede contribuir a un aumento general de la respuesta inmune antitumor¹⁸. Estudios fase 3 han demostrado la eficacia de esta inhibición, con una incidencia global de eventos adversos del 72% [IC95% 65-79]¹⁹. El presente estudio busca describir las características clínicas, progresión y mortalidad de pacientes con melanoma metastásico o irreseccable tratados con ipilimumab en el Instituto Nacional de Cancerología (INC), en Bogotá (Colombia).

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, tipo serie de casos, en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de melanoma metastásico o irreseccable en tratamiento con ipilimumab durante enero de 2013 a junio de 2015 en el INC en Bogotá (Colombia). Se excluyeron aquellos pacientes a los que no se les hizo el seguimiento en la institución o que tenían antecedente de trasplante de órgano. Se midieron variables

como edad, género, ECOG, tipo de melanoma y subtipo, estadio tumoral (TNM de la AJCC), reseccabilidad, compromiso metastásico, LDH, albúmina, PCR, TGO, calcio sérico, hemograma pre y postratamiento, hallazgos histológicos, CD8+, tratamientos previos, incluyendo terapia neoadyuvante, cirugía y líneas anteriores cuando aplicase, inicio de ipilimumab, número de aplicaciones, suspensión del tratamiento, causa de esta y respuesta alcanzada, progresión de la enfermedad, sitio de progresión, eventos adversos y muerte. Las anteriores fueron escogidas previo cruce de variables por la revisión de la literatura, identificando aquellas que pudieran influir en los resultados para evitar hacer correlaciones espurias.

Los datos fueron obtenidos por medio de revisión de historias clínicas en una base de datos digitalizada y protegida con contraseña. La recolección de datos fue controlada con el sistema de monitoría a la investigación institucional para garantizar un control de calidad.

Dentro de las variables propuestas para estudio, estaba la medición de CD8+ en las patologías disponibles de los pacientes de la serie, no obstante, por motivos técnicos en las tinciones de inmunohistoquímica, esta variable no pudo ser evaluada. El score de Glasgow es una escala basada en el principio de la inflamación crónica en cáncer que utiliza variables bioquímicas que incluyen la PCR, albúmina, calcio corregido, fosfatasa alcalina y transaminasas como predictores de supervivencia en cáncer^{11,20}.

Se hizo un análisis descriptivo de las variables cuantitativas por medidas de tendencia central y de dispersión, y de las variables cualitativas por medio de frecuencias y porcentajes. En el análisis bivariado, se compararon medianas con la prueba de rangos y, para aquellas estadísticamente significativas, se incorporó a la serie de casos un componente analítico para comparar las supervivencias con datos de paraclínicos pre y postratamiento. Se buscó la relación de las variables estadísticamente significativas con la supervivencia a través de pruebas de asociación de Pearson. Se llevó a cabo un análisis de supervivencia (Kaplan-Meier) desde el inicio del tratamiento hasta la finalización del período de seguimiento o la muerte del paciente; este mismo análisis fue efectuado desde el inicio del medicamento hasta el momento de progresión de la enfermedad. Se consideraron datos estadísticamente significativos aquellos con valores de p menores de 0,05, con un nivel

de confianza del 95%. El presente estudio se realizó en concordancia con el Código de Nüremberg de 1947²¹, la Declaración Universal de los Derechos Humanos de 1948²², la Resolución 8430 de 1993²³ y la Declaración de Helsinki²⁴. El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Cancerología el 24 de diciembre de 2015.

Resultados

Durante el tiempo del estudio se identificaron 22 pacientes con melanoma metastásico o irresecable tratados con ipilimumab en el Instituto Nacional de Cancerología. La media de edad fue de 60,7 años (DE 15,2) y las demás características demográficas se describen en la tabla 1. El 95,5% de los pacientes presentó melanoma de piel, siendo el subtipo más frecuente el lentiginoso acral (68,2%); de estos, el 90,9% presentó tumores metastásicos no reseccables. Al 36,3% de los pacientes se les inició tratamiento con diagnóstico de estadio IIIB; al 13,6%, con estadio IIIC; y al 4,5%, con melanoma de mucosas localmente avanzado.

El 68,17% de los pacientes de esta serie tenía enfermedad localmente avanzada, según la clasificación del TNM. Fueron llevados a procedimientos estándar de control quirúrgico locorregional; de estos, 16 (72,7%) pacientes recibieron terapia adyuvante con interferón y a 10 (45,5%) se les practicó radioterapia a nivel de la cuenca ganglionar afectada. A un 27,7% de los pacientes se le administró ipilimumab como primera línea, mientras que a un 59,1% como segunda y a un 13,6% como tercera línea o posterior. La mediana de progresión a enfermedad metastásica fue de 47 meses terminado su tratamiento inicial adyuvante. Se definió progresión como la presencia de metástasis nuevas. A la progresión, el 72,7% recibió quimioterapia de primera línea; y, de ellos, al 59% se le administró dacarbacina en ese escenario (tabla 1).

El 90% de los pacientes completó dos ciclos; el 59%, tres; y el 54%, cuatro. El porcentaje restante (40,9%) suspendió el tratamiento por toxicidad limitante. De los pacientes que suspendieron tratamiento (40,9%), el 44,4% presentó toxicidad limitante; el 22,2%, una nueva progresión de la enfermedad; y el 22,2%, muerte (tabla 3).

La progresión más frecuentemente observada fue una nueva metástasis (a dos o más sitios). Se registró un 50% con compromisos ganglionares,

Tabla 1. Características sociodemográficas

| Característica | n = (22) | Porcentaje (%) |
|--|-----------------------|----------------|
| Edad mediana | 60,7 años DE: 15,2 | |
| Género | | |
| Femenino | 8 | 36,4 |
| Masculino | 14 | 63,7 |
| ECOG | | |
| 0 | 4 | 18,2 |
| 1 | 15 | 68,2 |
| 2 | 2 | 9,1 |
| 3 | 1 | 4,6 |
| Estado vital | | |
| Vivo | 6 | 27,3 |
| Muerto | 12 | 54,6 |
| Sin información | 4 | 18,2 |
| Tipo de melanoma | | |
| Piel | 21 | 95,5 |
| Mucosas | 1 | 4,6 |
| Subtipo de melanoma | | |
| Superficial | 2 | 9,1 |
| Lentiginoso acral | 15 | 68,2 |
| Nodular | 1 | 4,6 |
| Otros* | 4 | 18,2 |
| Estadio tumoral (TNM) al diagnóstico | | |
| IIb | 5 | 22,7 |
| IIIa | 2 | 9,1 |
| IIIb | 8 | 36,4 |
| IIIc | 3 | 13,6 |
| IV | 2 | 9,1 |
| Resecabilidad al momento del uso de ipilimumab | | |
| Localmente avanzado irresecable | 1 | 4,6 |
| Metastásico no resecable | 20 | 90,9 |
| Sin información | 1 | 4,6 |
| Tratamiento a la progresión de enfermedad | | |
| Carboplatino/paclitaxel | | |
| Dacarbacina | 2 | 9,1 |
| Radioterapia | 2 | 9,1 |
| Paliativo | 1 | 4,5 |
| Sin información | 7 | 31,8 |
| | 10 | 45,4 |

* Otros: según descripción de patólogo lentigo maligno, o combinaciones.

Tabla 2. Tratamiento con ipilimumab

| Característica | n = (22) | Porcentaje (%) |
|---|----------|----------------|
| Línea de inicio | | |
| Primera línea | 6 | 27,3 |
| Segunda línea | 13 | 59,1 |
| Tercera línea | 1 | 4,6 |
| Cuarta línea | 2 | 9,1 |
| Ciclos aplicados | | |
| 1 | 1 | 4,6 |
| 2 | 7 | 31,8 |
| 3 | 1 | 4,6 |
| 4 | 13 | 59,1 |
| Suspensión del tratamiento | | |
| Sí | 9 | 40,9 |
| No | 13 | 59,1 |
| Causa de suspensión del tratamiento (n = 9) | | |
| Toxicidad limitante | 4 | 44,4 |
| Progresión de la enfermedad | 2 | 22,2 |
| Muerte | 2 | 22,2 |
| Sin información | 1 | 11,1 |

un 36,3% con metástasis pulmonares, un 36,3% con metástasis locales y un 18,2% al SNC. De los pacientes con metástasis al SNC, un paciente recibió radioterapia holoencefálica como terapia dirigida al compromiso metastásico, los otros tres tuvieron un deterioro clínico marcado y no fueron tributarios a manejos adicionales. Los pacientes que presentaron nuevas metástasis adicionalmente tenían compromiso sistémico con deterioro del estado funcional, nutricional y cognitivo. De estos, el 31,8% fue dejado en manejo por cuidado paliativo y al 31,8% se le practicó radioterapia (tabla 1).

Tabla 3. Toxicidades

| Toxicidad | Ciclo No. 1 (n= 22) | | | Ciclo No.2 (n=20) | | | Ciclo No. 3 (n=13) | | | Ciclo No. 4 (12) | | |
|-------------------------|---------------------|----------|----------|-------------------|---------|---------|--------------------|----------|----------|------------------|-----------|-----------|
| | Grado 1 | Grado 2 | Grado 3 | Grado 1 | Grado 2 | Grado 3 | Grado 1 | Grado 2 | Grado 3 | Grado 1 | Grado 2 | Grado 3 |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| Rash | 1 (4.55) | | | 2 (10) | | | | | | | | |
| Anorexia | 1 (4.55) | 1 (4.55) | | 1 (5) | 1 (5) | | | | | 1 (8.33) | | |
| Pérdida de peso | 2 (9.09) | 1 (4.55) | | 2 (10) | 1 (5) | | 1 (7.69) | | | 1 (8.33) | 2 (16.67) | 2 (16.67) |
| Constipación | 1 (4.55) | | | 1 (5) | | 1 (5) | | | | | | |
| Diarrea | | 1 (4.55) | | | | 1 (5) | | | | 1 (8.33) | | |
| Nauseas | 1 (4.55) | 1 (4.55) | | 1 (5) | 1 (5) | | | | | | 2 (16.67) | 1 (8.33) |
| Edema | 3 (13.64) | | 1 (4.55) | 3 (15) | | | 3 (23.08) | | | 3 (25) | 1 (8.33) | |
| Fatiga | 5 (22.73) | | | 2 (10) | | 3 (15) | 2 (15.38) | | | 2 (16.67) | 1 (8.33) | |
| Anemia | 2 (9.09) | 2 (9.09) | | 1 (5) | | 1 (5) | | | | | | |
| Elevación transaminasas | 1 (4.55) | | | 1 (5) | | | | | | | | |
| Artralgia | 2 (9.09) | 1 (4.55) | | | 1 (5) | | | 1 (7.69) | | 1 (8.33) | | |
| Mialgia | 1 (4.55) | 1 (4.55) | 1 (4.55) | 1 (5) | | | 2 (15.38) | | | 1 (8.33) | 2 (16.67) | |
| Cefalea | 1 (4.55) | | | | | | 1 (7.69) | 1 (7.69) | | | | |
| Neuropatía | 2 (9.09) | 1 (4.55) | | 1 (5) | | | | | | | | |
| Desórdenes esclerales | 2 (9.09) | | | 1 (5) | | | 1 (7.69) | | | 2 (16.67) | | |
| Uveitis | 1 (4.55) | | | | | | | | | 1 (8.33) | | |
| Disnea | | | 1 (4.55) | | | 1 (5) | | | | 1 (8.33) | | |
| Dolor abdominal | | | | | 1 (5) | | | 1 (7.69) | 1 (7.69) | | 1 (8.33) | |
| Fiebre | | | | 1 (5) | | | 1 (7.69) | | | 1 (8.33) | | |
| Hipotiroidismo | | | | | 2 (10) | | | 1 | -7,69 | | 1 (8.33) | |
| Nefrotoxicidad | | | | 1 (5) | 1 (5) | | | | | | | |
| Somnolencia | | | | | | | | | | 1 (8.33) | | |

Tabla 4. Características laboratorios

| Laboratorios | Media | DE | IC95% | | p |
|-----------------|-----------|----------|-----------|---------|-------|
| LDH mcU/l | -117,85 | 200,62 | -239,08 | 3,39 | 0,57 |
| Albúmina mg/dl | 0,33 | 0,30 | 0,08 | 0,58 | 0,31 |
| Leucocitos/mcl | -1.873,50 | 3.296,78 | -3.416,44 | -330,56 | 0,007 |
| Neutrófilos/mcl | -1.688,00 | 2.998,47 | -3.091,33 | -284,67 | 0,009 |
| Linfocitos/mcl | -40,50 | 522,60 | -285,08 | 204,08 | 0,805 |
| Eosinófilos/mcl | -22,50 | 99,36 | -69,00 | 24,00 | 0,120 |
| TGO mU/l | -2,82 | 6,64 | -6,24 | 0,59 | 0,076 |
| TGP mU/l | 2,61 | 6,93 | -0,83 | 6,06 | 0,093 |
| Calcio mg/dl | -0,53 | 0,72 | -1,20 | 0,13 | 0,086 |

p = medida por prueba de los rangos con signos de Wilcoxon.

Al realizar análisis bivariados, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los valores de LDH (p = 0,054), albúmina (p = 0,019), leucocitos (p = 0,009) y neutrófilos (p = 0,011), pre y postratamiento (tabla 4). El análisis de correlación no demostró que estas variables tengan un impacto en la supervivencia de los pacientes (p >0,05) (tabla 4).

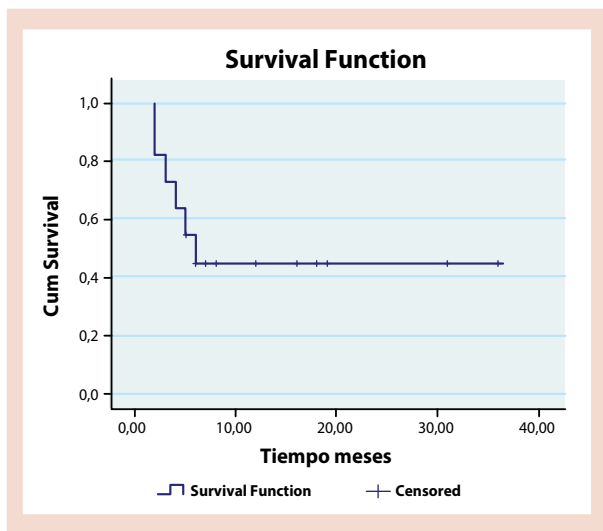
Se evidenció que la presencia de toxicidad es independiente del número de ciclos administrados para esta serie de casos y no se presentaron toxicidades grado 4. Dentro de las toxicidades más frecuentes, estuvo la pérdida de peso, edemas, fatiga, mialgias y atralgias (tabla 4). En una paciente, se diagnosticó una artritis reumatoidea posterior al tratamiento con elevación de factor reumatoideo entre las demás variables clínicas que indujeron su diagnóstico. En la serie no se evidenció incremento en la tasa de rash, colitis (aunque hubo algunas descripciones de diarrea grado 1-3), elevación

de transaminasas o alteraciones hipofisiarias. Sí se halló hipotiroidismo en el 18,2% de los pacientes en los diversos ciclos, sin implicaciones graves en sus tratamientos.

Dentro del componente analítico incorporado a la serie de casos, se estimó la supervivencia desde el inicio del tratamiento con ipilimumab hasta la muerte, encontrando una mediana de supervivencia postratamiento de 6 meses [IC95% 3,78-8,21] (figura 1), una tasa de mortalidad de 0,0106/100 mil pacientes al mes [IC95% 0,00615-0,0182], una supervivencia a la progresión de 4 meses [IC95% 2,93-5,01] (figura 2); del total de pacientes analizados, el 22,7% no presentó ni progresión ni muerte.

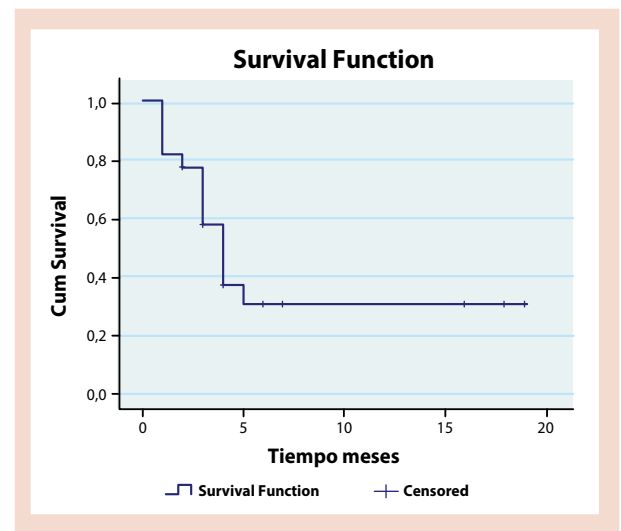
Discusión

El presente estudio es la primera aproximación en nuestro país a conocer el comportamiento de estos agentes de inmunoterapia. Esta serie de casos permite



| Mediana | | | |
|----------|----------------|----------------------------|-------|
| Estimado | Error estándar | Intervalo de confianza 95% | |
| 6,000 | 1,132 | 3,782 | 8,218 |

Figura 1. Supervivencia global posterior al inicio de ipilimumab.



| Mediana | | | |
|----------|----------------|----------------------------|-------|
| Estimado | Error estándar | Intervalo de confianza 95% | |
| 4,000 | 0,514 | 2,993 | 5,007 |

Figura 2. Supervivencia global desde la progresión a ipilimumab.

reafirmar las diferencias de nuestra población frente al subtipo de melanoma, siendo el principal el lentiginoso acral, a diferencia de otras poblaciones como los Estados Unidos²⁵. Estas diferencias en el subtipo confieren a la patología un comportamiento clínico distinto al reportado en la literatura mundial², sin embargo, estudios demuestran que la respuesta al tratamiento en pacientes con melanoma lentiginoso acral es similar a poblaciones de melanoma no subclasificadas²⁶.

Hodi *et al.*²⁷, en su estudio fase III, reportaron medianas de supervivencias de 10 meses en el grupo de ipilimumab; la combinación de este con otros esquemas de tratamiento (dacarbacina) muestra medianas de supervivencia de 11,2 meses con mayores tasas de sobrevida a los 1-3 años²⁸. Comparativamente, los datos de nuestro estudio mostraron una mediana de supervivencia desde el inicio de ipilimumab de 6 meses, datos menores a los reportados previamente en la literatura (sobrevida 10,1 meses, ORR 11% y sobrevida a dos años del 24%)²⁹. Lo anterior puede ser explicado dado que el 68,17% de los pacientes tenía un estadio tumoral localmente avanzado al momento del diagnóstico, lo que, independientemente de las intervenciones aplicadas, *per se* confiere un mal pronóstico. Adicionalmente, el 72,73% de los pacientes evaluados recibió ipilimumab como segunda línea o posterior, lo que pudo introducir un sesgo que explica las diferencias de nuestros resultados con los reportados en la literatura. Otra de las explicaciones a los desenlaces es que 9/22 de los pacientes no completaron el esquema de tratamiento de ipilimumab (<4 ciclos). De estos pacientes, el 22,22% no completó el esquema por progresión o muerte, reduciendo el total de pacientes que recibieron el esquema completo al 59,09%. Las menores tasas de sobrevida también pueden ser secundarias al número de muestra del análisis, por lo cual se recomiendan estudios de mayor tamaño y robustez que permitan determinar asociaciones estadísticas.

Se evidenció enfermedad estable (no reducción del 50% de la carga de la enfermedad sin aumento mayor al 25% comparada con la línea basal) en un 59,09% de los pacientes y ausencia de respuesta completa (desaparición de lesiones en dos observaciones separadas) o parcial (disminución mayor o igual al 50% de la carga tumoral comparada con la base en dos observaciones) en el 10% de los pacientes, datos acordes con los descritos

en la literatura^{27,30}. Cabe resaltar que la evaluación de respuesta clínica no fue homogénea, y fue realizada a criterio del especialista tratante sin la rigurosidad de un ensayo clínico como limitante. El patrón de recurrencia o progresión en nuestra serie de casos es el mismo al reportado y descrito en la literatura; no obstante, nuestros pacientes presentaron un mayor compromiso local, ganglionar y pulmonar. Llama la atención un 28,57% de progresiones al sistema nervioso central en nuestro estudio, lo cual confiere un mal pronóstico y resalta la preocupación en el mundo científico sobre la penetrancia de los anticuerpos monoclonales a dicha zona^{7,27}. El ipilimumab como anti-CTLA-4 abrió las puertas a nuestro conocimiento de los nuevos agentes de inmunoterapia, previo a la disponibilidad en nuestro país de terapias como nivolumab o pembrolizumab. Sin embargo, los costos que implica la terapia deben ser claramente balanceados con resultados clínicos que soporten la inversión, y deben ser analizados en estudios posteriores.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a supervivencia y las variables de la escala de Glasgow. Tal vez con un número superior de muestra sería probable que las diferencias encontradas con respecto al LDH y la albúmina se traduzcan en cambios en los desenlaces de supervivencia^{31,32}.

Un metaanálisis sobre el manejo de ipilimumab reportó una incidencia global de eventos adversos inmunorrelacionados en un 72% de los pacientes tratados con ipilimumab, de los cuales el 24% corresponde a alto grado de toxicidad¹⁹. Estudios realizados en los Países Bajos reportan tasas similares de eventos adversos inmunorrelacionados con toxicidad grado 3-4 en un 29% de los pacientes tratados con ipilimumab y el 21% de los previamente tratados con otros medicamentos y en esquema con ipilimumab³³. Nuestra serie de casos reporta toxicidad en un porcentaje menor (44,4%) sin la presencia de toxicidad grado 4; cabe resaltar las limitaciones en cuanto a registros de las toxicidades por tratarse de una serie retrospectiva. Las toxicidades más habituales en nuestro estudio fueron pérdida de peso, edema, fatiga, mialgias y artralgias, datos que contrastan con los reportados en la literatura, en los cuales los eventos adversos inmunorrelacionados más usuales fueron lesiones en piel (*rash*, prurito y vitiligo) y colitis, y menos frecuentemente hepatitis, alteraciones de hipofisitis y tiroiditis³⁴.

Conclusiones

La población estudiada en el INC tiene una distribución mayor de pacientes con melanoma lentiginoso acral y, dada la agresividad de este tipo histológico de la enfermedad, es frecuente que tengamos diagnósticos avanzados. Los desenlaces esperados alcanzados con ipilimumab en nuestra serie fueron muy bajos, inferiores a los reportados en la literatura. De igual manera, nuestras supervivencias globales fueron inferiores a las descritas en los estudios pivotaes, con una mayor tasa de mortalidad. En cuanto a la toxicidad, no hubo una relación con el número de ciclos administrados, no obstante, hubo necesidad de suspender el tratamiento por toxicidad limitante en el 44% de los pacientes, proporción mayor a la reportada en las diferentes series.

Nuestra evaluación de marcadores clínicos y paraclínicos que pudieran tener asociación con la supervivencia no logró la significancia estadística; sin embargo, se

debe continuar dicha evaluación en series posteriores, ya que dicho hallazgo pudo estar limitado por el número de pacientes.

El presente estudio debe ser la invitación a ampliar los datos nacionales, con la colaboración interinstitucional, para conocer el comportamiento a nivel país de la enfermedad, y con ello también se debe proponer un análisis de costo-efectividad ajustado a nuestra población.

Agradecimientos: a los pacientes, quienes día a día ponen su confianza en la ciencia, y nos alimentan nuestro deseo de crecer profesionalmente, gracias por hacer de esta profesión el arte de la medicina, gracias por sus aportes a la ciencia y a la historia.

Fuente de financiación: los autores declaran que no hubo fuentes de financiación para el presente estudio y los gastos en los que se incurrió fueron cubiertos por los investigadores.

Referencias

1. National Cancer Institute. Cancer stat facts: melanoma of the skin. SEER Cancer Statistics Review [internet]. [citado 2016 jul 15]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>
2. Torres FCP. Epidemiología del melanoma en el Instituto Nacional de Cancerología, 2006-2010. Universidad Nacional de Colombia; 2012.
3. Registro Poblacional de Cáncer en Cali [internet]. [citado 2018 may 15]. Disponible en: <http://rpcc.univalle.edu.co/es/incidencias/Estadisticas/index.php>
4. Pardo C, Cendales R. Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia 2007-2011. Instituto Nacional de Cancerología ESE Ministerio de Salud y Protección y Social. 2015;1:148.
5. Acral lentiginous melanoma [internet]. [citado 2018 may 15]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/acral-lentiginous-melanoma>
6. Vázquez V de L, Vicente AL, Carloni A, Berardinelli G, Soares P, Scapulatempo C, et al. Molecular profiling, including TERT promoter mutations, of acral lentiginous melanomas. *Melanoma Res* [internet]. 2016;26(2):93-9. Disponible en: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00008390-201604000-00001>
7. Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, Lawrence D, McDermott D, Puzanov I, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(5):459-65.
8. Neuman HB, Patel A, Hanlon C, Wolchok JD, Houghton AN, Coit DG. Stage-IV melanoma and pulmonary metastases: factors predictive of survival. *Ann Surg Oncol* [internet]. 2007;14(10):2847-53. Disponible en: <http://www.springerlink.com/index/10.1245/s10434-007-9448-y>
9. Barth A, Wanek LA, Morton DL. Prognostic factors in 1,521 melanoma patients with distant metastases. *J Am Coll Surg*. 1995;181(3):193-201.
10. Gao D, Ma X. Serum lactate dehydrogenase is a predictor of poor survival in malignant melanoma. *Panminerva Med* [internet]. 2017;59(4):332-37. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27309261>
11. Proctor MJ, Talwar D, Balmar SM, O'Reilly DS, Foulis AK, Horgan PG, et al. The relationship between the presence and site of cancer, an inflammation-based prognostic score and biochemical parameters. Initial results of the Glasgow Inflammation Outcome Study. *Br J Cancer* [internet]. 2010;103(6):870-6. Disponible en: <http://www.nature.com/doi/10.1038/sj.bjc.6605855>
12. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, O'Reilly DS, Foulis AK, et al. An inflammation-based prognostic score (mGPS) predicts cancer survival independent of tumour site: a Glasgow Inflammation Outcome Study. *Br J Cancer* [internet]. 2011;104(4):726-34. Disponible en: <http://www.nature.com/doi/10.1038/sj.bjc.6606087>
13. Zaragoza J, Caille A, Beneton N, Bens G, Christiann F, Maillard H, et al. High neutrophil to lymphocyte ratio measured before starting ipilimumab treatment is associated with reduced overall survival in patients with melanoma. *Br J Dermatol*. 2016;174(1):146-51.
14. Valpione S, Martinoli C, Fava P, Mocellin S, Campana LG, Quaglino P, et al. Personalised medicine: development and external validation of a prognostic model for metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Eur J Cancer*. 2015;51(14):2086-94.
15. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U; ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v126-32.
16. Coit DG, Thompson JA, Algazi A, Andtbacka R, Bichakjian CK, Carson WE 3rd, et al. Melanoma, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*

- [internet]. 2016;14(4):450-73. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27059193>
17. Lipson EJ, Drake CG. Ipilimumab: an anti-CTLA-4 antibody for metastatic melanoma. *Clin Cancer Res*. 2011;17(22):6958-62.
 18. Wieder T, Brenner E, Braumüller H, Röcken M. Immunotherapy of melanoma: efficacy and mode of action. *J Dtsch Dermatol Ges [internet]*. 2016;14(1):28-37. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26713633>
 19. Bertrand A, Kostine M, Barette T, Truchetet ME, Schaeffer T. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. *BMC Med [internet]*. 2015;13:211. Disponible en: <http://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-015-0455-8>
 20. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol [internet]*. 2015;33(17):1889-94. Disponible en: <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2014.56.2736%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25667295>
 21. Mainetti JA. Código de Núremberg. *Ética Médica*. 1947;1:2.
 22. Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (Unesco). Declaración Universal de los Derechos Humanos. Mineduc.cl [internet]. 1948. Disponible en: http://www.mineduc.cl/usuarios/ccalificacion/doc/201205101657450.declaracion_universal_de_los_derechos_humanos.pdf
 23. Colombia, Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993:1-19.
 24. Holm S. Declaration of Helsinki. En: *International encyclopedia of ethics [internet]*. 2013. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/9781444367072.wbiee230>
 25. Azoury SC, Lange JR. Epidemiology, risk factors, prevention, and early detection of melanoma. *Surg Clin North Am*. 2014;94(5):945-62.
 26. Johnson DB, Peng C, Abramson RG, Ye F, Zhao S, Wolchok JD, et al. Clinical activity of ipilimumab in acral melanoma: a retrospective review. *Oncologist*. 2015;20(6):648-52. Disponible en: <http://doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0468>
 27. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med [internet]*. 2010;363(8):711-23. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20525992%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3549297>
 28. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grobb JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1845-55.
 29. Lugowska I, Teterycz P, Rutkowski P. Immunotherapy of melanoma. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2018;22(1A):61-7. Disponible en: <http://doi.org/10.5114/wo.2018.73889>
 30. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med [internet]*. 2011;364(26):2517-26. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1104621>
 31. Schindler K, Harmankaya K, Kuk D, Mangana J, Michielin O, Hoeller C, Dummer R, et al. Correlation of absolute and relative eosinophil counts with immune-related adverse events in melanoma patients treated with ipilimumab. 2014 ASCO Annual Meeting | Abstracts | Meeting Library [internet]. *J Clin Oncol*. 2014;32:5s. Disponible en: <http://meetinglibrary.asco.org/content/134487-144>
 32. Delyon J, Mateus C, Lefeuvre D, Lanoy E, Zitvogel L, Chaput N, et al. Experience in daily practice with ipilimumab for the treatment of patients with metastatic melanoma: an early increase in lymphocyte and eosinophil counts is associated with improved survival. *Ann Oncol [internet]*. 2013;24(6):1697-703. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23439861>
 33. Jochems A, Leeneman B, Franken MG, Schouwenburg MG, Aarts MJB, van Akkooi ACJ, et al. Real-world use, safety, and survival of ipilimumab in metastatic cutaneous melanoma in The Netherlands. *Anticancer Drugs*. 2018;29(6):572-8.
 34. Cortellini A, Parisi A, Fargnoli MC, Cannita K, Irelli A, Porzio G, et al. Safe administration of ipilimumab, pembrolizumab, and nivolumab in a patient with metastatic melanoma, psoriasis, and a previous Guillain-Barré syndrome. *Case Rep Oncol Med*. 2018;2018:22783917. Disponible en: <http://doi.org/10.1155/2018/2783917>

Tratamiento de los derrames pleurales malignos con quimioterapia sistémica, después del drenaje con tubo de tórax

Tratamiento derrames pleurales con quimioterapia

Pleural effusions treatment with chemotherapy

▶ Héctor González¹, Hugo Londoño², Yina Mancera³

¹ Sección de Oncología Clínica, Clínica Manuel Elkin Patarroyo. Instituto de Seguros Sociales (Ibagué, Colombia).

² Sección de Cirugía, Clínica Manuel Elkin Patarroyo. Instituto de Seguros Sociales (Ibagué, Colombia).

³ Sección de Estadística, Zema (Bogotá, D.C., Colombia).

Resumen

Introducción: los derrames pleurales son una complicación frecuente en el cáncer. Son generalmente causados por compromiso pleural tumoral. El diagnóstico es clínico y paraclínico. Las modalidades terapéuticas incluyen la pleurodesis química, que no es etiológica ni fisiológica. La quimioterapia en cánceres quimiosensibles es una buena alternativa.

El objetivo de este estudio fue describir la frecuencia de respuesta a la quimioterapia sistémica en derrames pleurales después del drenaje.

Materiales y métodos: se trata de un estudio descriptivo tipo serie de casos. Se incluyeron pacientes con cánceres quimiosensibles, derrame pleural maligno, sin quimioterapia previa, IK >80, expectativa de vida >6 meses. Procedimiento: práctica de Rx tórax, inserción del tubo para drenaje evacuante, aplicación de quimioterapia sistémica, remoción del tubo al día siguiente de terminar la quimioterapia. No reproducción del derrame mínimo por seis meses. Se utilizó análisis de estadística descriptiva.

Resultados: se estudiaron 69 pacientes: hombres (37,68%), mujeres (62,31%). Edad promedio: 59 años. Cánceres: carcinoma broncogénico (43,47%), carcinoma de mama (28,98%), carcinoma de ovario (14,49%), carcinoma de origen desconocido (7,24%), otros (5,79%). Estadios clínicos: IIIb (57,97%), IV (42,02%). Respuesta total: 85,5%. Se encontró respuestas en cánceres de origen conocido del 90,6% y en cánceres de origen desconocido del 20%. Recidiva del derrame pleural en un 14,5%.

Conclusiones: la quimioterapia sistémica después de la evacuación del derrame es una buena alternativa para tratar derrames pleurales malignos quimiosensibles, porque es etiológica y tiene una alta tasa de respuesta.

Palabras clave: derrame pleural maligno, tratamiento farmacológico, quimioterapia sistémica, tubo de tórax.

Abstract

Introduction: Pleural effusions are a common complication in cancer. They are usually caused by tumor pleural involvement. The diagnosis is clinical and paraclinical. The therapeutic modalities include chemical pleurodesis, which is not etiological or physiological. Chemotherapy in chemosensitive cancers is a good alternative. The objective of this study was to describe the frequency of responses to systemic chemotherapy in pleural effusions after drainage.

Materials and methods: We included patients with chemosensitive cancers, malignant pleural effusion, no previous chemotherapy, KI >80, life expectancy >6 months. Procedure: Rx thorax, insertion of the tube for evacuating drainage, systemic chemotherapy application, tube removal the day after finishing the chemotherapy. No reproduction of the minimum spill for 6 months. A descriptive statistical analysis was used.

Results: 69 patients were studied: Men (37.68%), Women (62.31%). Average age: 59 years. Cancers: bronchogenic carcinoma (43.47%), breast carcinoma (28.98%), ovarian carcinoma (14.49%), carcinoma of unknown origin (7.24%), others (5.79%). Clinical states: IIIb (57.97%), IV (42.02%). Total response: 85.5%. An response was found in cancers of known origin of 90.6% and in cancers of unknown origin of 20%. Recurrence of pleural effusion 14.5%.

Conclusions: Systemic chemotherapy after evacuation of the effusion is a good alternative to treat malignant chemosensitive pleural effusions, because it is etiological and has a high response.

Key words: Pleural effusion, malignant, drug therapy.

Recibido: 3 de agosto de 2017; Aceptado: 8 de marzo de 2019

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Héctor González. Dirección: Calle 40 # 7-08 Ibagué, Colombia.

Teléfonos: (8) 278 7609 - 320 344 7681. Correos electrónicos: hgonzalezflorez@yahoo.es, hgonzalezflorez@gmail.com

Introducción

Los derrames pleurales malignos (DPM) son el resultado de la diseminación metastásica al espacio pleural de una variedad de tumores primarios, con frecuencia pulmonares, mamarios, gastrointestinales, ginecológicos y hematológicos¹, los cuales comprenden cerca del 50% de las causas de derrame pleural en los pacientes adultos²⁻⁶. Los carcinomas pulmonares y mamarios son los tumores metastásicos más comunes en la pleura en hombres y mujeres, respectivamente⁷. Todos los tumores, con excepción de los del SNC, pueden producir derrames pleurales^{2,3}.

Los principales mecanismos patogénicos incluyen metástasis pleurales por aumento de la permeabilidad y disminución de la reabsorción, compromiso tumoral de ganglios mediastinales, obstrucción bronquial por reducción de presiones, neumonía, compromiso del conducto torácico, hipoproteinemia, tromboembolismo pulmonar, posradioterapia^{6,8-12}. Los tumores pueden alterar el delicado balance de formación y reabsorción del fluido pleural, conduciendo a su acumulación por diferentes mecanismos⁸⁻¹².

Los derrames pleurales malignos son exudados. La mayoría de derrames pleurales que son exudados, en ausencia de neumonía, son malignos, sin importar el resultado de la citología¹³⁻¹⁶. La biopsia pleural es positiva en el 50%-85% de los casos, convirtiéndose en un elemento fundamental en el diagnóstico, cobrando importancia para la realización de estudios de inmunohistoquímica en el caso de carcinomas metastásicos de origen desconocido¹⁷. El diagnóstico es clínico y paraclínico, siendo los principales síntomas tos y disnea, y los signos disminución o abolición del murmullo vesicular y matidez a la percusión. El principal objetivo del tratamiento del derrame pleural es la mejoría de los síntomas.

Entre las diferentes modalidades terapéuticas para el derrame pleural, están la toracentesis, toracostomía con drenaje cerrado, pleurectomía, derivaciones pleuroperitoneales y la pleurodesis química, la cual es bastante utilizada, pero no es etiológica ni fisiológica^{18,19}; además, se han reportado en diferentes estudios los efectos de la absorción sistémica de algunos de los agentes empleados en dicho procedimiento, que pueden estar relacionados con síndrome de dificultad respiratoria aguda en algunas ocasiones^{20,21}

Los catéteres pleurales permanentes son una alternativa cada vez más usada para reemplazar la pleurodesis, permitiendo el drenaje domiciliario y manejo ambulatorio, aunque se asocia más con efectos adversos²².

La quimioterapia sistémica en cánceres quimiosensibles es una buena alternativa, de manejo esencialmente paliativo. En particular, para las metástasis pulmonares, esta quimioterapia es un factor muy importante en su tratamiento multimodal en otros tipos histológicos, como el osteosarcoma, cáncer de mama, tumores de células germinales y coriocarcinoma. La elección y la secuencia de tratamientos se encuentran influenciadas por la histología del tumor, la presencia o ausencia de mutaciones y los factores individuales de cada paciente, como el estado general, edad, comorbilidades y preferencias con respecto al tratamiento²³.

El objetivo de este estudio fue describir la frecuencia de respuestas a quimioterapia sistémica en el manejo de los derrames pleurales malignos después de su drenaje o evacuación.

Materiales y métodos

Estudio descriptivo, donde se realizó de forma prospectiva seguimiento a pacientes con diagnóstico de cáncer que son quimiosensibles y que presentaron derrame pleural maligno en el período comprendido entre el 1º de marzo de 2001 y el 30 de julio de 2009, en la Sección de Oncología de la Clínica Manuel Elkin Patarroyo en Ibagué (Colombia).

Se establecieron como criterios de inclusión para el estudio tener una edad mayor a 14 años, presentar derrame pleural maligno, no tener tratamiento con quimioterapia previa, poseer una perspectiva de vida mayor a seis meses y reportar un índice funcional Karnofsky mayor de 80. Se excluyeron los pacientes con derrame pleural recidivante a este manejo. El procedimiento del tratamiento del derrame pleural maligno se expone en la figura 1.

Para analizar la evolución de los pacientes respecto de la quimioterapia, se evaluó la presencia de reproducción tumoral a seis meses a través de aspectos clínicos e imaginológicos. Para el análisis de los resultados, se utilizó estadística descriptiva mediante medidas de tendencia central y frecuencias absolutas de los desenlaces evaluados.

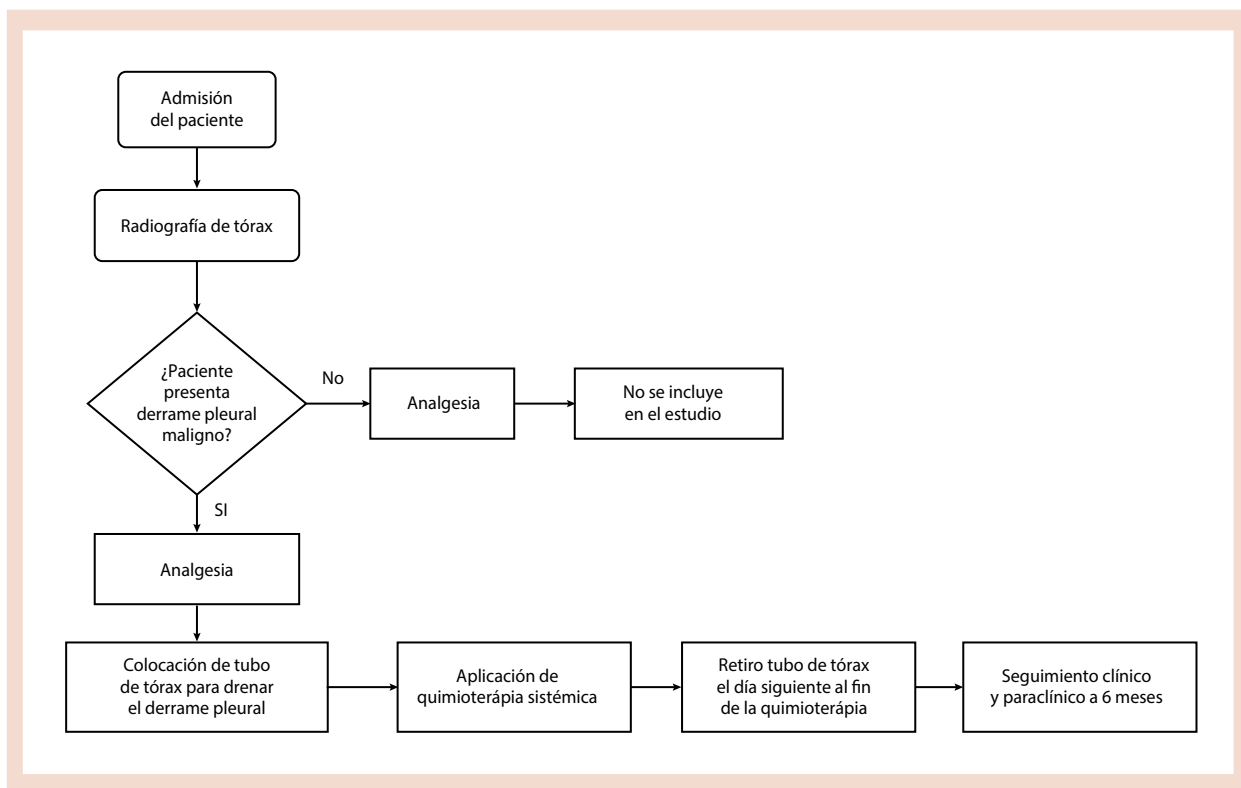


Figura 1. Procedimiento derrame pleural maligno.

Resultados

En total, fueron incluidos 69 pacientes en el estudio, de los cuales 26 (37,68%) eran de sexo masculino y 43 (62,31%) femenino. La edad promedio de los pacientes fue de 57 años, con una mediana de 59 años.

Las causas de derrame pleural se muestran en la tabla 1. En los hombres, la causa más común de derrame fue el carcinoma broncogénico (84,61%) con 22 pacientes y en mujeres el carcinoma de seno (46,5%) con 20 pacientes.

Tabla 1. Causas de derrame pleural

| Causa | n | % |
|---|-----------|------------|
| Carcinoma broncogénico | 30 | 43,47 |
| Carcinoma de seno | 20 | 28,98 |
| Carcinoma de ovario | 10 | 14,49 |
| Carcinoma metastásico de origen desconocido | 5 | 7,24 |
| Otros: vías biliares, melanoma maligno | 4 | 5,79 |
| Total | 69 | 100 |

Los estadios clínicos presentes en los pacientes del estudio fueron el IIIb, en 40 pacientes (57,97%) y el IV en 29 pacientes (42,02%). Los medicamentos empleados en quimioterapia para los pacientes fueron carboplatino, etopósido, ciclofosfamida, cisplatino, docetaxel, paclitaxel, gemcitabina, doxorubicina. En

la tabla 2 se muestran los esquemas empleados en el tratamiento de los pacientes.

Tabla 2. Esquemas de quimioterapia empleados

| Esquema | n | % |
|--|-----------|------------|
| Carboplatino-etopósido | 7 | 10,1 |
| Cisplatino-etopósido | 10 | 14,5 |
| Cisplatino-gemcitabina | 3 | 4,4 |
| Ciclofosfamida-carboplatino | 8 | 11,6 |
| Gemcitabina-vinorelbine | 2 | 2,9 |
| Docetaxel-gemcitabina | 3 | 4,3 |
| Paclitaxel-gemcitabina | 2 | 2,9 |
| Docetaxel o paclitaxel-cisplatino o carboplatino | 10 | 14,5 |
| Doxorrubicina-ciclofosfamida | 20 | 29,0 |
| Capecitabina (docetaxel o gemcitabina) | 4 | 5,8 |
| Total | 69 | 100 |

En cuanto a los resultados del tratamiento con quimioterapia, se evidenció una similitud en las principales causas tumorales (broncogénico, seno y ovario). La frecuencia de respuesta en cánceres de origen conocido fue resolución en el 90,6%, mientras que en carcinomas metastásicos de origen desconocido fue del 20%. Diez de los pacientes presentaron reproducción tumoral (14,5%) para el mismo período de tiempo posterior al tratamiento (tabla 3).

Tabla 3. Estado del derrame pleural maligno a seis meses

| Estado del DPM | N | % |
|---------------------------------|-----------|------------|
| No reproducción derrame pleural | 59 | 85,5 |
| Reproducción derrame pleural | 10 | 14,5 |
| Total | 69 | 100 |

Discusión

La quimioterapia sistémica después del drenaje con tubo de tórax, mediante toracostomía con drenaje cerrado, es una buena alternativa para el tratamiento de los derrames pleurales malignos en cánceres quimiosensibles, porque es etiológica y tiene una alta respuesta²⁴. Reforzando lo reportado en la literatura, en este estudio no se presentó reproducción tumoral en el 85,5% de los casos a seis meses.

La desaparición del derrame pleural se considera que es secundaria a la acción de las drogas citotóxicas sobre las células malignas que se encuentran en la pleura y el líquido pleural, siendo este el mecanismo fundamental del resultado^{11,25}. Para que este método sea efectivo, es necesario drenar el derrame²⁶ y que el cáncer sea quimiosensible. Estos derrames, especialmente los que se desarrollan de manera temprana en el curso de la enfermedad, son generalmente sensibles a la quimioterapia y pueden responder dramáticamente¹⁰.

Los derrames que se desarrollan tardíamente en el curso de la enfermedad y aquellos que aparecen en pacientes ya tratados con quimioterapia previamente son usualmente resistentes a la quimioterapia. Igualmente, el porcentaje de respuesta a la quimioterapia es menor en carcinomas metastásicos de origen desconocido, ya que no siempre se puede aplicar el esquema de quimioterapia más eficaz para cada tipo de cáncer.

En cuanto a las características de la población del estudio, se presentaron más mujeres que hombres, debido a la gran diferencia en la incidencia del cáncer de mama en las mujeres, comparado con el bajo porcentaje en los hombres. Adicionalmente, el carcinoma broncogénico fue el más común en toda la población de pacientes y entre la población masculina. Los estadios clínicos tardíos fueron los más comunes (III y IV), como corresponde a la presentación de derrames pleurales en estos estadios en los cánceres más representativos dentro del estudio.

Esta modalidad de tratamiento podría mejorar la sobrevida de los pacientes, siendo importante establecerla en pacientes con un alto índice funcional, no obstante ser un tratamiento paliativo. En investigaciones futuras, se podrían discutir otros mecanismos, como la producción de pleurodesis, por la inflamación generada por los antineoplásicos en la superficie pleural.

Referencias

- Villena V, Cases E, Fernández A, De Pablo A, Pérez E, Porcel JM, et al. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. Actualización. Arch Bronconeumol [internet]. 2014;50(6):235-49. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2014.01.016>
- Leuallen EC, Carr DT. Pleural effusion: a statistical study of 436 patients. N Engl J Med. 1955;252(3):79-83.
- Storey DD, Dines DE, Coles DT. Pleural effusion. A diagnostic dilemma. JAMA. 1976;236(19):2183-6.
- Hirsch A, Ruffie P, Nebut M, Bignon J, Chrétien J. Pleural effusion: laboratory tests in 300 cases. Thorax. 1979;34(1):106-12.
- Tinney W, Olsen A. The significance of fluid in the pleural space: a study of 274 cases. J Thorac Surg. 1945;14:248-52.
- Friedman MA, Slater E. Malignant pleural effusions. Cancer Treat Rev. 1978;5(2):49-66.
- Light RW, George RB. Incidence and significance of pleural effusion after abdominal surgery. Chest [internet]. 1976;69(5):621-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.69.5.621>
- Black LF. The pleural space and pleural fluid. Mayo Clin Proc. 1972;47(7):493-506.
- Austin EH, Flye MW. The treatment of recurrent malignant pleural effusion. Ann Thorac Surg. 1979;28(2):190-203.
- Meyer PC. Metastatic carcinoma of the pleura. Thorax. 1966;21(5):437-43.
- Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura: an analysis of 96 patients. Am J Med. 1977;63(5):695-702.
- Devita V, Hellman S, Rosenberg S, editors. Cancer: principles and practice of oncology. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
- Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC Jr. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. Ann Intern Med. 1972;77(4):507-13.
- Sahn SA. The differential diagnosis of pleural effusions. West J Med. 1982;137(2):99-108.
- Casciato DA, Territo MC. Manual of clinical oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
- Noppen M. Normal volume and cellular contents of pleural fluid. Curr Opin Pulm Med. 2001;7(4):180-2.
- Heffner JE. Diagnosis and management of malignant pleural effusions. Respirology. 2008;13(1):5-20.
- Ruckdeschel JC, Moores D, Lee JY, Einhorn LH, Mandelbaum I, Koeller J, et al. Intrapleural therapy for malignant pleural effusions. A randomized comparison of bleomycin and tetracycline. Chest. 1991;100(6):1528-35.

19. Rosato FE, Wallach MW, Rosato EF. The management of malignant effusions from breast cancer. *J Surg Oncol*. 1974;6(5):441-9.
20. Terra RM, Bellato RT, Teixeira LR, Chate RC, Pego-Fernandes PM. Safety and systemic consequences of pleurodesis with three different doses of silver nitrate in patients with malignant pleural effusion. *Respiration*. 2015;89(4):276-83.
21. Maskell NA, Lee YC, Gleeson FV, Hedley EL, Pengelly G, Davies RJ. Randomized trials describing lung inflammation after pleurodesis with talc of varying particle size. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(4):377-82.
22. Davies HE, Mishra EK, Kahan BC, Wrightson JM, Stanton AE, Guhan A, et al. Effect of an indwelling pleural catheter vs chest tube and talc pleurodesis for relieving dyspnea in patients with malignant pleural effusion: the TIME2 randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307(22):2383-9.
23. IFC, Herrero Burgos J, Jiménez Orozco E. Manejo del pulmón metastático. En: *Manual de diagnóstico y terapéutica en neumología*. 3ª ed. Sevilla, España: Neumosur; 2016. p. 651-8.
24. Hill KM, Muers MF. Palliative care for patients with non-malignant end stage respiratory disease. *Thorax*. 2000;55(12):979-81.
25. Skeel R, Khelif S. *Handbook of cancer chemotherapy*. 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
26. Anderson CB, Philpott GW, Fergusson TB. The treatment of malignant pleural effusions. *Cancer*. 1974;33(4):916-22.

Supervivencia de cáncer de mama tratado con quimioterapia neoadyuvante

Survival of breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy

► Pedro Luis Ramos Guette¹, María Atenas Ramos Escalante², Diana Silva³, Mario Gonzales⁴, Mauricio García⁵

¹ Médico, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Oncología Clínica, Epidemiólogo Clínico, Universidad Nacional de Colombia.

² Estudiante de Medicina, Universidad del Rosario.

³ Jefe enfermera de Oncología, Pontificia Universidad Javeriana, Instituto Nacional de Cancerología, Universidad Nacional de Colombia.

⁴ Médico, Especialista en Ginecología Oncológica y Mastología, Pontificia Universidad Javeriana, Instituto Nacional de Cancerología, Universidad Nacional de Colombia.

⁵ Médico, Especialista en Cirugía Oncológica, Pontificia Universidad Javeriana, Instituto Nacional de Cancerología, Universidad Nacional de Colombia.

Resumen

Objetivo: evaluar la sobrevida global y libre de enfermedad en mujeres con cáncer de mama que reciben tratamiento de quimioterapia neoadyuvante en la clínica Oncocare durante el período de 2005 a 2014.

Métodos: este estudio involucró el análisis de información en el período comprendido entre el 1° de enero de 2005 y el 31 diciembre de 2014. Se incluyeron todas las pacientes de 18 años o más con diagnóstico de cáncer de mama que reciben tratamiento de quimioterapia neoadyuvante. Se construyeron curvas de supervivencia por el método de Kaplan-Meier, se compararon con el método de rangos logaritmos y se realizó un análisis de regresión de rangos proporcionales por Cox.

Resultados: 350 pacientes fueron identificadas en el estudio. La edad media fue de 54,8 años. El estadio clínico más frecuente según versión AJCC 7a edición de 2009 fue IIIB 125 (35,71%), seguido por IIIA 96 (27,43%) y IIIC 58 (16,57%). Los receptores de estrógenos son positivos en un 67,14%, los de progéstágeno son positivos en un 54,29% y los receptores de HER2 son positivos en un 15,43%; durante el seguimiento se observaron 81 (23,14%) eventos de recaída y 70 (20%) eventos de muerte.

Los tiempos de sobrevida libre de enfermedad se ven disminuidos por el compromiso de 10 o más ganglios HR 2,96 (IC95% 1,24-3,27) y se aumentan en respuestas patológicas completas HR 0,29 (IC95% 0,11-0,72).

Los tiempos de sobrevida global se ven reducidos por el compromiso de 10 o más ganglios HR 2,93 (IC95% 1,29-6,66) y crecen en respuestas patológicas completas HR 0,43 (IC95% 0,21-0,87).

Conclusión: el riesgo de recaída y de muerte se incrementa con el compromiso ganglionar masivo de 10 o más ganglios positivos y decrece en las pacientes que alcanzan respuestas patológicas completas a la quimioterapia neoadyuvante.

Palabras clave: cáncer de mama, neoadyuvancia, pronóstico.

Abstract

Objective: To evaluate overall survival and diseases - free survival in female breast cancer patients that received neoadjuvant chemotherapy treatment.

Methods: The data analysed in this study was collected between January 1st 2005 to December 31st 2014. All patients 18 and older diagnosed with breast cancer and receiving neoadjuvant chemotherapy treatment were included in this study. Survival curves were created using Kaplan-Meier methods, compared using logarithmic range method and a regression analysis of proportional ranges by Cox was performed.

Results: A total of 350 patients were identified in this study with an average age of 54.8 years. The most frequent clinical stages were IIB 125 (35.71%), IIIA 96 (27.43%) and IIIC 58 (16.57%). Positive estrogenic receptors were 67.14%, 54.29% for progesterone positive receptors and 15.43% for HER2 positive receptor. During the study they were 81 (23.14%) relapses and 70 (20%) deaths. Diseases free survival time decreases in massive ganglionar compromise (10 or more nodes) HR 2.96 (IC95% 1.24-3.27) and increases in patients that achieve complete pathological responses HR 0.29 (IC 95% 0.11-0.72). Global survival time decreases if they are 10 or more positive nodes HR 2.93 (IC95% 1.29-6.66) and it increases in patients that achieved complete pathological responses to neoadjuvant chemotherapy treatment HR 0.43 (IC95% 0.21-0.87).

Conclusion: Relapse and death risk increases with massive ganglionar compromise (10 or more positive nodes) and decreases in patients to achieve complete pathological responses to the neoadjuvant chemotherapy treatment.

Key words: Breast cancer, neoadjuvant, prognosis.

Recibido: 22 de febrero de 2019; Aceptado: 21 de marzo de 2019

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Pedro Luis Ramos Guette. Dirección: Avenida carrera 20 # 80-91 Bogotá, Colombia.
Teléfono: 621 8638. Correo electrónico: pramos152@yahoo.com

Introducción

Según la información de incidencias y mortalidad de Globocan del período 2018, el cáncer de mama es el primero en incidencia en mujer en el mundo, pero el segundo más frecuente después del cáncer de pulmón en ambos sexos. Es la primera causa de mortalidad por cáncer en mujeres y es la quinta causa en ambos sexos. En Colombia, el cáncer de mama ocupa el primero en incidencia con 13.380 casos nuevos; en mortalidad ocupa el cuarto puesto en ambos sexos con 3.702 casos¹.

La quimioterapia neoadyuvante es un estándar de tratamiento en cáncer de mama localmente avanzado (IIIA, IIIB, IIIC) con la finalidad de hacer posible la cirugía en estadios iniciales (IIA y IIB); se usa para permitir cirugía conservadora, evaluar quimiosensibilidad y facilitar la investigación traslacional².

El metaanálisis de Cochrane de 2007 identificó 14 estudios para un total de 5.500 mujeres con medianas de seguimiento de 18 a 124 meses; se evidenció que la quimioterapia neoadyuvante cuando alcanza respuestas patológicas completas se asocia con mejor sobrevida (HR 0,48, IC95% 0,33-0,69)³.

El estudio del MD Anderson de la Universidad de Texas evaluó los resultados de la quimioterapia neoadyuvante en las pacientes de acuerdo con las respuestas y los cinco años de sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad, y halló que son mejores en el grupo que tiene respuestas patológicas completas, 89% y 87%, que en el grupo con respuestas menores, 64% y 58%, respectivamente⁴.

Además de la respuesta a la quimioterapia, otros factores, como el estadio clínico, el estado de los receptores hormonales y del HER2, influyen en el pronóstico de cáncer de mama que recibe tratamiento neoadyuvante⁵.

A pesar de estos resultados, no es claro qué magnitud del beneficio definido por incremento de respuestas patológicas completas es asociado al aumento de sobrevida global y libre de enfermedad. Los investigadores hipotetizan que la carencia de esta información puede deberse a que la población de pacientes incluida en muchos estudios es heterogénea, a la baja tasa de respuestas patológicas completas aun en brazos de tratamiento superior y a la carencia de agentes blanco efectivo en muchas de las pacientes de la población estudiada²⁻⁶.

Diversos modelos han sido desarrollados con el fin de definir mejor el pronóstico de las pacientes tratadas con neoadyuvancia, entre estos está la carga residual tumoral (RBC), que tiene en cuenta el tamaño del tumor primario residual, el porcentaje de celularidad del tumor invasivo, el número de ganglios positivos y el tamaño del depósito tumoral ganglionar más grande, pero los patólogos rutinariamente no reportan esta información y la validación es limitada, así que se requieren más estudios para incorporar este modelo en la práctica clínica⁷⁻⁹.

Este estudio tiene como objetivo mostrar la sobrevida global y libre de enfermedad en una cohorte de mujeres con cáncer de mama tratadas con quimioterapia neoadyuvante en la clínica Oncocare en Bogotá (Colombia) durante el período 2005-2014.

Métodos

Población

Durante el período 2005-2014, se siguió una cohorte de 350 mujeres con cáncer de mama tratadas con quimioterapia neoadyuvante en la clínica Oncocare en Bogotá (Colombia). Los seguimientos se realizaron durante el tratamiento neoadyuvante: cada tres semanas se evaluaba la respuesta clínica según criterios Recist 1.0 y, al finalizar la quimioterapia, se hacía seguimiento cada 4 a 6 meses durante los cinco primeros años y luego anualmente. En los seguimientos a las mujeres, se efectuaba examen clínico y mamografía anual, y, de acuerdo con los hallazgos clínicos, se llevaban a cabo estudios complementarios para documentar recaídas de la enfermedad. Para documentar el estado vital de las mujeres que se perdieron del seguimiento, se hicieron llamadas por parte de la trabajadora social o a través de la página de web del Fosyga que determinaban ese parámetro.

Diseño

Se trata de un estudio de tipo cohorte analítico bidireccional con un componente retrospectivo y prospectivo. Las pacientes que ingresaron desde el 1° de enero de 2005 hasta el 31 diciembre de 2008 corresponden al componente retrospectivo; las pacientes que ingresaron a la cohorte a partir del 1° de enero de 2009 hasta el 31 de julio de 2014 corresponden al componente prospectivo.

Objetivo principal

Determinar la sobrevida global de las mujeres con cáncer de mama que reciben tratamiento de quimioterapia neoadyuvante.

Objetivos secundarios

1. Determinar la sobrevida libre de enfermedad de las mujeres con cáncer de mama que reciben tratamiento de quimioterapia neoadyuvante.

2. Establecer la asociación entre los factores pronóstico, como estado ganglionar, receptores hormonales, receptor HER2, tamaño tumoral, estadio clínico, respuestas patológicas completas y edad, con la sobrevida global de las mujeres con cáncer de mama que reciben tratamiento de quimioterapia neoadyuvante.

3. Establecer la asociación entre los factores pronóstico, como estado ganglionar, receptores hormonales, receptor HER2, tamaño tumoral, estadio clínico, respuestas patológicas completas y edad, con la sobrevida libre de enfermedad de las mujeres con cáncer de mama que reciben tratamiento de quimioterapia neoadyuvante.

Resultados medidos

Se calcularon la sobrevida libre de enfermedad, que se definió como el tiempo desde el diagnóstico hasta la primera recaída o muerte por alguna causa; y la sobrevida global, que se definió como el tiempo desde el diagnóstico hasta la muerte por cualquier causa.

Se determinó la respuesta clínica siguiendo los criterios Recist 1.0. Los criterios se han adaptado del original del manual OMS teniendo en cuenta la medición del diámetro más largo para todas las lesiones blanco¹⁰:

- *Respuesta completa*: la desaparición de todas las lesiones blanco.
- *Respuesta parcial*: disminución de al menos un 30% en la suma de los diámetros más largos de las lesiones blanco, tomando como referencia la suma de las línea de base.
- *Enfermedad progresiva*: por lo menos un aumento del 20% en la suma del diámetro más largo de las lesiones o la aparición de nuevas lesiones, una o más.
- *Enfermedad estable*: no hay reducción suficiente para calificar como respuesta parcial ni aumento

suficiente para calificar como enfermedad progresiva. Las respuestas clínicas completas se confirmaron por patología. Para respuestas completas (yPT0/Is) y (yPN0), se usó el criterio de desaparición de las lesiones invasivas del tumor primario y desaparición de la lesión ganglionar. La respuesta patológica tanto en la mama como en la axila ha sido evaluada según los criterios de Sataloff¹¹.

Análisis estadístico

Se realizaron análisis descriptivos usando medidas de tendencia central, ubicación y dispersión para las variables continuas; y frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas. Se estimaron funciones de sobrevida libre de enfermedad y global, utilizando el método no paramétrico de Kaplan-Meier, las cuales se compararon empleando la prueba de logaritmo del rango (logrank). Se estimaron razones de peligro (HR) crudas y ajustadas usando regresión de Cox; para el ajuste se utilizaron las variables con resultados significativos en la prueba de logrank. En los modelos de regresión de Cox, se verificó el supuesto de proporcionalidad; en los casos en que fue violado, la interacción entre la variable independiente y el tiempo fue introducida en el modelo. Los análisis se efectuaron a dos colas para un nivel de error tipo I de 0,05. El programa Stata 11 fue usado para el análisis.

Resultados

Las características de las mujeres con cáncer de mama que participaron en la cohorte son descritas en la tabla 1. Un total de 350 pacientes fueron identificadas en el estudio: 120 en el componente retrospectivo y 230 en el prospectivo. La edad media fue de 54,8 años. El estadio clínico más frecuente fue IIIB 125 (35,71%), seguido de IIIA 96 (27,43%) y IIIC 58 (16,57%). Los receptores de estrógenos son positivos en un 67,14%, los de progestágeno son positivos en un 54,29% y los receptores de HER2 son positivos en un 15,43%.

En la tabla 2 se muestra la respuesta clínica obtenida en las mujeres tratadas con quimioterapia neoadyuvante. Se observa que los esquemas ACTH y ACT fueron los que obtuvieron un porcentaje mayor de respuestas patológicas completas. Las respuestas a la quimioterapia neoadyuvante fueron: respuesta

Tabla 1. Características clínicas de la cohorte de cáncer de mama avanzado

| | |
|---------------------------------|--------------|
| Edad promedio (SD) | 54,8 (12,02) |
| Estadio clínico | n (%) |
| IIA | 15 (4,29) |
| IIB | 56 (16,00) |
| IIIA | 96 (27,43) |
| IIIB | 125 (35,71) |
| IIIC | 58 (16,57) |
| Tipo histológico | |
| Adenocarcinoma ductal | 305 (87,14) |
| Adenocarcinoma lobulillar | 22 (6,29) |
| Mixto | 3 (0,86) |
| Sin información | 20 (5,71) |
| Grado histológico | |
| Grado I | 28 (8,0) |
| Grado II | 178 (50,86) |
| Grado III | 90 (25,71) |
| Sin información | 54 (15,43) |
| Estado funcional | |
| ECOG 0 | 271 (77,43) |
| ECOG 1 | 79 (22,57) |
| Seguridad social | |
| Contributivo | 163 (46,57) |
| Subsidiado | 187 (53,43) |
| Estado receptores | |
| Receptores estrógenos | 235 (67,34) |
| Receptores progesterona | 190 (54,29) |
| Receptor HER2 | 54 (15,43) |
| Tipo quimioterapia neoadyuvante | |
| AC | 179 (51,44) |
| ACT | 116 (33,14) |
| ACTH | 41 (11,71) |
| Estado ganglionar | |
| Negativos | 125 (35,71) |
| Positivos | 187 (53,42) |
| Sin información | 38 (10,85) |

Tabla 2. Respuesta clínica quimioterapia (Recist)

| Tipo de quimioterapia n (%) | Completa | Parcial | Estable | Progresión |
|-----------------------------|-----------|------------|-----------|------------|
| AC | 19 (10,6) | 113 (63,1) | 43 (24,0) | 4 (2,2) |
| CMF | 2 (4,8) | 29 (70,7) | 8 (19,5) | 2 (4,8) |
| ACT | 30 (25,8) | 65 (56,0) | 14 (12,0) | 7 (6,0) |
| ACTH | 3 (27,2) | 7 (63,6) | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Total | 54 (16,1) | 212 (63,2) | 65 (19,4) | 14 (4,1) |

AC: ciclofosfamida-doxorrubicina
 ACT: ciclofosfamida-doxorrubicina-paclitaxel
 ACTH: ciclofosfamida-doxorrubicina-paclitaxel-trastuzumab
 CMF: ciclofosfamida-metotrexate-fluorouracilo

objetiva en un 79,3% (respuesta completa: 16,1% y respuesta parcial: 63,2%); las respuestas patológicas completas fueron menores que las clínicas con un 14,2%, lo cual equivale al 88% de las respuestas clínicas.

La mediana del tiempo de seguimiento fue de 54,9 meses. Durante el seguimiento se observaron 81 eventos de recaída y 70 eventos de muerte.

Las funciones de supervivencia global y libre de enfermedad son ilustradas en las figuras 1 y 2.

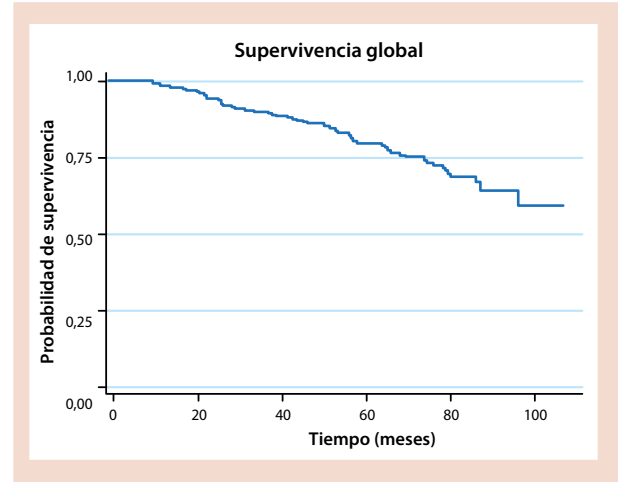


Figura 1. Supervivencia global de la cohorte de mujeres con cáncer de mama tratamiento neoadyuvante.

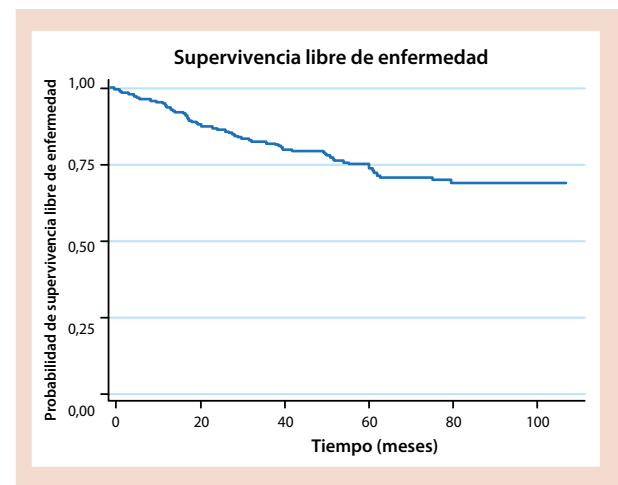


Figura 2. Supervivencia libre de enfermedad de la cohorte de mujeres con cáncer de mama tratamiento neoadyuvante.

Los resultados del modelo de regresión de Cox para la supervivencia global se exponen en la tabla 3. Los tiempos de supervivencia global se ven disminuidos por la presencia de 10 o más ganglios positivos HR 2,93 (IC95% 1,29-6,66) y aumentan en pacientes que alcanzan respuestas patológicas completas a la quimioterapia neoadyuvante HR 0,43 (IC95% 0,21-0,87), pero no hay asociación de las variables estadio clínico, receptor hormonal, receptor HER2, edad y tamaño tumoral con la supervivencia.

En la tabla 4, se evidencian los resultados del modelo de Cox para la supervivencia libre de enfermedad. Los tiempos de supervivencia se ven reducidos por el compromiso ganglionar masivo (10 o más ganglios positivos) HR 2,96 (IC95% 1,24-3,27) y se

Tabla 3. Resultados módulo de Cox para la supervivencia global

| Variable | HR crudo (IC95%) | HR ajustado (IC95%) |
|---------------------------|------------------|---------------------|
| <i>Estadio clínico</i> | | |
| Inicial | 1 | 1 |
| Avanzado | 2,90 (1,25-6,71) | 1,51 (0,51-4,47) |
| <i>HER2+</i> | | |
| Negativo | 1 | 1 |
| Positivo | 0,68 (0,33-1,40) | 0,77 (0,40-1,46) |
| <i>Receptor hormonal</i> | | |
| Negativo | 1 | 1 |
| Positivo | 0,77 (0,40-1,46) | 0,76 (0,54-1,22) |
| <i>Tamaño tumoral</i> | | |
| Menor a 21 mm | 1 | 1 |
| 21 a 50 mm | 1,76 (0,96-3,52) | 1,21 (0,84-1,61) |
| Mayor a 50 mm | 1,82 (0,97-3,56) | 1,19 (0,88-1,82) |
| <i>Edad</i> | | |
| 50 años o menos | 1 | 1 |
| Mayor a 50 años | 0,94 (0,77-1,19) | 1,06 (0,78-1,46) |
| <i>Ganglios positivos</i> | | |
| Ninguno | 1 | 1 |
| 1 a 3 | 0,95 (0,64-1,98) | 0,98 (0,72-1,67) |
| 4 a 9 | 0,97 (0,65-1,74) | 1,21 (0,81-2,54) |
| 10 o más | 3,86 (1,91-7,80) | 2,93 (1,29-6,66) |
| <i>Respuesta*</i> | | |
| No respuesta | 1 | 1 |
| Respuesta completa | 0,08 (0,01-0,64) | 0,43 (0,21-0,87) |

* Respuesta completa: respuesta patológica completa. No respuesta: a enfermedad estable o progresión, o respuesta parcial.

Tabla 4. Resultados modelo de Cox para la supervivencia libre de enfermedad

| Variable | HR crudo (IC95%) | HR ajustado (IC95%) |
|---------------------------|------------------|---------------------|
| <i>Estadio clínico</i> | | |
| Inicial | 1 | 1 |
| Avanzado | 2,02 (0,79-5,10) | 3,33 (0,89-3,95) |
| <i>HER2+</i> | | |
| Negativo | 1 | 1 |
| Positivo | 1,01 (0,52-1,99) | 0,95 (0,59-1,62) |
| <i>Receptor hormonal</i> | | |
| Negativo | 1 | 1 |
| Positivo | 0,90 (0,47-1,72) | 0,71 (0,39-1,27) |
| <i>Tamaño tumoral</i> | | |
| Menor a 21 mm | 1 | 1 |
| 21 a 50 mm | 1,77 (0,96-3,57) | 1,85 (0,69-4,15) |
| Mayor a 50 mm | 1,74 (0,93-3,48) | 2,25 (1,07-5,26) |
| <i>Edad</i> | | |
| 50 años o menos | 1 | 1 |
| Mayor a 50 años | 0,85 (0,67-1,45) | 0,91 (0,81-1,75) |
| <i>Ganglios positivos</i> | | |
| Ninguno | 1 | 1 |
| 1 a 3 | 0,99 (0,61-1,38) | 0,95 (0,69-1,66) |
| 4 a 9 | 0,88 (0,72-1,33) | 1,32 (0,81-2,15) |
| 10 o más | 1,44 (0,98-2,12) | 2,96 (1,24-3,27) |
| <i>Respuesta*</i> | | |
| No respuesta | 1 | 1 |
| Respuesta completa | 0,71 (0,43-0,96) | 0,29 (0,11-0,72) |

* Respuesta completa: respuesta patológica completa. No respuesta: a enfermedad estable, progresión parcial.

incrementan en pacientes que alcanzan respuestas patológicas completas HR 0,29 (IC95% 0,11-0,72), pero no hay asociación de las variables tamaño tumoral mayor de 5 cm, estadio clínico avanzado, receptor HER2, edad y receptores hormonales con la sobrevida.

Discusión

El objetivo del estudio fue analizar la sobrevida global y libre de enfermedad en una cohorte de mujeres con cáncer de mama diagnosticadas durante el período 2005-2014 que fueron tratadas con quimioterapia neoadyuvante. A la mediana de seguimiento de 54,9 meses, el 76,86% de las mujeres estaban libres de enfermedad y el 80% no habían muerto.

Un estudio colombiano que analiza la sobrevida global y libre de enfermedad en una cohorte de 1.328 mujeres con cáncer de mama reporta que en los estadios avanzados esta fue similar a la descrita en nuestro estudio¹².

El resultado para sobrevida global a cinco años fue similar al reportado para mujeres de Noruega diagnosticadas durante el período 1999-2000,

el cual correspondió al 84%¹² y en los Estados Unidos al 89%¹³.

El estado del receptor HER2 positivo no se asoció con riesgo para sobrevida libre de enfermedad y global, lo cual es similar a los estudios publicados en este sentido, probablemente por el efecto benéfico de la terapia blanco dirigida con trastuzumab¹⁴.

De los factores pronósticos analizados, se encontró que por el compromiso ganglionar masivo HR 2,96 (IC95% 1,24-3,27) disminuyen la sobrevida libre de enfermedad y la supervivencia global HR 2,93 (1,29-6,66). Estos resultados son similares a los reportados en la literatura, en donde se encuentra que el número de ganglios positivos se asocia a tiempo de sobrevida disminuida¹⁵.

La respuesta patológica completa alcanzada con la quimioterapia neoadyuvante se relaciona con incremento en la sobrevida global HR 0,43 (IC95% 0,21-0,87) y libre de enfermedad, de forma similar a varios estudios y metaanálisis que reportan resultados a largo plazo en mujeres estadio II/III que fueron tratadas con quimioterapia neoadyuvante²⁻⁶.

Otro factor de buen pronóstico descrito en la literatura es el estado del receptor hormonal¹⁶⁻¹⁹; en

este estudio, no se observa relación con la sobrevida global y libre de enfermedad.

Este análisis tiene la limitación de no contar con un período de seguimiento largo (más de 100 meses), por lo cual el número de eventos puede no ser suficiente para realizar evaluaciones más detalladas de los factores pronósticos asociados a la sobrevida global y libre de enfermedad.

Se debe continuar con el seguimiento de esta cohorte de pacientes para determinar a largo plazo la sobrevida libre de enfermedad y global, los factores pronósticos asociados, y así poder tener información que permita caracterizar mejor el riesgo de las mujeres

colombianas con cáncer de mama localmente avanzado, con el fin de ofrecer alternativas que mejoren el pronóstico de esta enfermedad en el país.

Conclusión

La sobrevida global y libre de enfermedad se disminuye con el compromiso ganglionar masivo (10 o más ganglios positivos) y las respuestas patológicas completas a la quimioterapia neoadyuvante se asocian con mejores sobrevidas. Los demás factores pronósticos analizados, como tamaño tumoral, receptor HER2, receptores hormonales y edad, no se relacionan con la sobrevida global y libre de enfermedad.

Referencias

1. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2018 [internet]. [citado 2018 sep 12]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/>
2. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012;30(15):1796-804.
3. Mieog JS, Van der Hage JA, Van de Velde CJ. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD005002.
4. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Thames HD, Oswald MJ, Outlaw ED, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson cancer center experience. *J Clin Oncol*. 2004;22(12):2303-12.
5. Kong X, Moran MS, Zhang N, Haffty B, Yang Q. Meta-analysis confirms achieving pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy predicts favourable prognosis for breast cancer patients. *Eur J Cancer*. 2011;47(14):2084-90.
6. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Meta-analysis results from the Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer (CT-NeoBC). *Cancer Res*. 2012;72:93s.
7. Mathieu MC, Mazouni C, Kesty NC, Zhang Y, Scott V, Passeron J, et al. Breast Cancer Index predicts pathological complete response and eligibility for breast conserving surgery in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol*. 2012;23(8):2046-52.
8. Nahleh Z, Sivasubramaniam D, Dhaliwal S, Sundarajan V, Komrokji R. Residual cancer burden in locally advanced breast cancer: a superior tool. *Curr Oncol*. 2008;15(6):271-8.
9. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007;25(28):4414-22.
10. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(3):205-16.
11. Aranda FI, Peiró G, Niveiro M, Seguí J. Neoadyuvancia en cáncer de mama: papel del patólogo. *Rev Esp Patol*. 2010;43:90-3.
12. Robledo JF, Caicedo JJ, DeAntonio R. Análisis de sobrevida en una cohorte de 1.328 pacientes con carcinoma de seno. *Rev Colomb Cirugía*. 2005;20(1):4-20.
13. Sant M, Allemani C, Berrino F, Coleman MP, Aareleid T, Chaplain G, et al. Breast carcinoma survival in Europe and the United States. *Cancer*. 2004;100(4):715-22.
14. Giltne JM, Moeder CB, Camp RL, Rimm DL. Quantitative multiplexed analysis of ErbB family coexpression for primary breast cancer prognosis in a large retrospective cohort. *Cancer*. 2009;115(11):2400-9.
15. Guerra MR, Mendonca GA, Bustamante-Teixeira MT, Cintra JR, Carvalho LM, Magalhaes LM. [Five-year survival and prognostic factors in a cohort of breast cancer patients treated in Juiz de Fora, Minas Gerais State, Brazil]. *Cad Saude Publica*. 2009;25(11):2455-66.
16. Mauriac L, Keshaviah A, Debled M, Mouridsen H, Forbes JF, Thürlimann B, et al. Predictors of early relapse in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer in the BIG 1-98 trial. *Ann Oncol*. 2007;18(5):859-67.
17. Kim J, Lee J, Chang E, Suh K, Lee C, Jee J, et al. Prognostic factors in patients with stage II/III breast cancer treated with adjuvant extension of neoadjuvant chemotherapy: a retrospective cohort study with ten-years of follow-up data. *J Breast Cancer*. 2011;14(1):39-45.
18. Dunnwald LK, Rossing MA, Li CI. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res*. 2007;9(1):R6.
19. Grann VR, Troxel AB, Zojwalla NJ, Jacobson JS, Hershman D, Neugut AI. Hormone receptor status and survival in a population-based cohort of patients with breast carcinoma. *Cancer*. 2005;103(11):2241-51.

Mieloma múltiple asociado a síndrome de Sjögren secundario: primer reporte de caso colombiano

Multiple myeloma associated to secondary Sjögren syndrome: first Colombian case report

► Andrés Felipe Peña Muñoz¹, Mónica Duarte Romero², Paola Ximena Coral Alvarado³

¹ Médico-microbiólogo, Universidad de los Andes. Residente de medicina interna, Universidad El Bosque.

² Hematóloga, médica institucional, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.

³ Reumatóloga, médica institucional, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.

Declaración de contenido inédito: certificamos que el manuscrito o partes significativas de este no han sido publicadas o sometidas en revistas diferentes a la *RCHO*.

Declaración de cumplimiento de las normas éticas vigentes: certificamos 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.

Declaración de autoría: certificamos que cumplimos con los cuatro criterios de autoría del ICMJE.

Declaración de conflictos de interés: no existen conflictos de interés por parte de ninguno de los autores.

Otorgación de licencia para publicar: otorgamos a la revista el permiso para publicación del manuscrito en caso de ser aceptado.

Especialidad: hematología maligna, mieloma múltiple.

Tema central: presentación simultánea de mieloma múltiple y síndrome de Sjögren en paciente adulto mayor.

Caso manejado en el Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá entre mayo de 2012 y abril de 2013.

Resumen

La manifestación de mieloma múltiple (MM) asociado a síndrome de Sjögren (SS) es poco frecuente. Presentamos una paciente colombiana de 68 años de edad con MM IgG lambda y SS que responde satisfactoriamente a tratamiento antineoplásico. Paciente que consulta a urgencias por dolor torácico y síntomas de síndrome seco de reciente aparición. Su examen físico de ingreso solo evidencia dolor a la palpación del quinto arco costal izquierdo. Los reportes de laboratorio mostraban hemoglobina 8,3 g/dl, hematocrito 25%, velocidad de sedimentación globular 120 mm/h y creatinina 2,28 mg/dl. La electroforesis de proteínas reveló banda monoclonal en la región gamma. La inmunolectroforesis reportó banda monoclonal IgG lambda. La dosificación de inmunoglobulinas evidenció elevación de IgG con disminución de IgM. B2 microglobulina en suero 440 nmol/l. La serie ósea no reportó lesiones líticas ni alteraciones diferentes a cambios normales para la edad. Médula ósea con infiltración por células plasmáticas del 95% en diferentes estadios de maduración. No se dispone de estudios de citogenética. Se administraron cuatro ciclos de quimioterapia con vincristina, doxorubicina y dexametasona (esquema VAD). Después de cinco meses postratamiento no hay evidencia clínica ni paraclínica de SS-MM. La presentación simultánea de estas dos enfermedades es extremadamente rara, y aunque se proponen puntos comunes en su fisiopatología, la evidencia disponible no es concluyente al respecto. Se requieren estudios poblacionales de asociaciones genético-ambientales para mejor entendimiento de su etiología.

Palabras clave: mieloma múltiple, síndrome de Sjögren, inmunoglobulinas lambda, cadenas livianas, células plasmáticas.

Abstract

The association between multiple myeloma (MM) and Sjögren syndrome (SS) is rarely seen. In the following article we present a case report of a Colombian 68 year old female patient with multiple myeloma IgG lambda and SS that responded well to chemotherapy. Initially the patient arrived in the emergency room with acute chest pain and dry eyes and mouth. During her physical exam the only symptom she experienced was pain in her 5th rib. She had complete blood count with hemoglobin of 8.3 g/dl and 25% hematocrit, an erythrocyte sedimentation rate of 120 mm/h and a creatinine of 2.8 mg/dl.

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Andrés Felipe Peña Muñoz. Dirección: Carrera 7 # 117-15.
Celular: 300 206 7433. Correo electrónico: and-pena@uniandes.edu.co

Serum protein electrophoresis demonstrated a monoclonal band in the gamma region, with an immunoelectrophoresis with a monoclonal band IgG lambda. Total immunoglobulin quantification showed an elevated IgG and diminished IgM. In addition she had a beta-2 microglobulin level of 440 nmol/l. Skeletal survey was negative for any lytic bone lesions. Bone Marrow biopsy was positive for 95% bone marrow infiltrate by plasma cells in different stages of maturation. Cytogenetics not available. She was treated with 4 cycles of vincristine, doxorubicin, dexamethasone (VAD regimen). After 5 months follow up she was completely asymptomatic for both MM and SS. Simultaneous presentation of both diseases is extremely rare, and although there is literature with many hypotheses of a common origin for both diseases, there is no clear evidence to this effect. There is a need for further research about the genetic and environmental associations between these two diseases to understand their true etiology.

Key words:

Introducción

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune de causa desconocida. Se caracteriza por la infiltración linfoplasmocítica de las glándulas salivares y lacrimales, con una activación policlonal de células B, y su producción de autoanticuerpos tanto específicos como inespecíficos. Sus principales manifestaciones son: xerostomía y xeroftalmia¹⁻⁵. Es considerado primario cuando se presenta en ausencia de otra enfermedad autoinmune, y secundario cuando acompaña patologías como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica o polimiositis¹.

El mieloma múltiple (MM) es una discrasia de células plasmáticas que representa cerca del 10% de las neoplasias hematológicas². Generalmente se presenta en adultos mayores, con una incidencia en menores de 40 años <2%². Se asocia con la detección de paraproteínas en sangre u orina y lesiones líticas en huesos largos usualmente². Dentro de sus complicaciones están la hipercalcemia, falla renal aguda, citopenias y fracturas patológicas en la evolución normal de la enfermedad.

La presentación conjunta de SS con neoplasias hematológicas es bien conocida¹⁻⁹, siendo los linfomas los más prevalentes en el 7% de los casos⁴. Es común también la relación con gammapatía monoclonal benigna (GMB), frecuentemente reportando picos monoclonales IgM¹⁻⁸, sin embargo, la presentación de mieloma múltiple (MM) junto con SS, como manifestación primaria, es extremadamente rara¹⁻⁸. A continuación se expone un caso de MM IgG lambda, que tenía manifestaciones claras de SS previo al diagnóstico.

Reporte de caso

Paciente femenina de 68 años de edad que ingresa al Departamento de Urgencias por dolor

torácico a la altura del quinto arco costal izquierdo, tipo punzada, sin irradiación, que se exacerba con la inspiración profunda y la tos. Refiere astenia y adinamia de cuatro días de evolución. Dentro de sus antecedentes patológicos presenta artritis reumatoide desde hace 10 años, en manejo con metotrexate, hidroxicloroquina y prednisona; fibrosis pulmonar izquierda secundaria al tratamiento de artritis de cinco años de evolución; e hipotiroidismo en manejo con levotiroxina. Como información adicional refiere resequeadad de la mucosa oral de reciente aparición. El examen físico de ingreso fue completamente normal, solo evidenciando dolor a la palpación del quinto arco costal izquierdo. Los reportes de laboratorio mostraban leucocitos 2.900 x 10⁹/l, neutrófilos 63,9%, hemoglobina 8,3 g/l, hematocrito 25%, plaquetas 128.000 x 10⁹/l, velocidad de sedimentación globular 120 mm/h y proteína C reactiva 0,766 (normal <0,748), creatinina 2,8 mg/dl, nitrógeno ureico en sangre 33,74 mg/dl. Pruebas de coagulación, función tiroidea y perfil hepático normales. La electroforesis de proteínas reveló banda monoclonal en la región gamma. La inmunoelectroforesis reportó banda monoclonal IgG lambda. La dosificación de inmunoglobulinas mostró elevación de IgG (70.042 g/l) con disminución de IgM (<0,196 g/l). Se encontró en orina de 24 horas: cadenas livianas lambda 2,16 g/l y kappa <0,0185 g/l. La B2 microglobulina en suero 5,1876 mg/l (normal 0,8017-2,4052 mg/l). ANAS, Ancas, ENAS, anti-DNA, anticuerpos antiperoxidasa y tiroglobulínicos fueron negativos. La serie ósea no reportó lesiones líticas ni alteraciones diferentes a cambios normales para la edad de la paciente. Con estos resultados se decide realizar biopsia de médula ósea, que evidenció infiltración por células plasmáticas del 95% en diferentes estadios de maduración. Adicionalmente, por los antecedentes

patológicos y síntomas de síndrome seco, se lleva a cabo biopsia de glándulas salivares, que reporta sialoadenitis moderada grado 3 en la clasificación de Greenspan. Con estos resultados se confirma diagnóstico de mieloma múltiple IgG lambda y síndrome de Sjögren. No se dispone de estudios de citogenética. Por el compromiso hematológico de la paciente, principalmente la trombocitopenia, y el deterioro renal que presentaba, se decide tratamiento con esquema de quimioterapia VAD por cuatro ciclos. En el ciclo 1 manifiesta evento neurológico con hemorragia subdural secundaria a trombocitopenia sin secuelas. Termina tratamiento sin otras complicaciones y mejoría significativa de síntomas de síndrome seco y dolores óseos. El estudio medular de control a los cinco meses fue negativo para malignidad. Con este resultado se inicia manejo de mantenimiento con talidomida y ácido acetilsalicílico como tromboprofilaxis. Luego de cuatro meses presenta tromboembolismo pulmonar masivo sobreinfectado con germen no identificado que no responde a tratamiento antibiótico, comprometiendo severamente su estado general, y fallece 11 meses después del diagnóstico inicial.

Discusión

La asociación entre enfermedades autoinmunes y discrasias de células plasmáticas no está claramente establecida, no obstante, está reportada cierta susceptibilidad a desarrollar mieloma múltiple secundario a enfermedades como artritis reumatoide, síndrome de Sjögren y lupus eritematoso sistémico^{9,11,13,14}. El MM es caracterizado por la proliferación clonal de células plasmáticas en la médula ósea, que conlleva la producción de proteínas monoclonales causantes de las afecciones tisulares, tales como lesiones líticas óseas, alteraciones de la función renal, anemia e hipercalcemia, características de esta enfermedad¹⁰. El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune crónica caracterizada por la infiltración de células linfoides y plasmáticas de las glándulas exocrinas, que se manifiesta principalmente con xeroftalmia y xerostomía¹⁻⁷. Se ha establecido un riesgo relativo (RR = 44) para pacientes con SS primario de desarrollar desórdenes linfoproliferativos, dentro de los cuales los linfomas no Hodgkin son los de mayor prevalencia,

presentándose en el 7% de los casos¹. También se ha descrito la aparición de macroglobulinemia de Waldenstrom y GMB dentro de las discrasias de células plasmáticas asociadas a SS, la cual frecuentemente es de tipo IgM, sin embargo, la asociación SS-MM es extremadamente rara¹. Hasta la fecha existen 16 reportes de casos en los que se relaciona SS como manifestación primaria de MM, de los cuales 13 reportan MM IgG y solo 2 MM IgA¹⁻⁸. Estudios realizados en pacientes con GMB sin enfermedad autoinmune en un seguimiento a 10 años describen el desarrollo de MM en el 7,5% de los pacientes, no obstante, esta relación no se mantiene cuando GMB está asociada a SS³. La paciente referida respondió adecuadamente al tratamiento inicial con excelente evolución clínica y paraclínica en ambas enfermedades. En pacientes anteriormente manejados con esquema VAD, se ha obtenido respuesta terapéutica tanto de MM como de SS tras cuatro ciclos de tratamiento, con mantenimiento de esta respuesta en seguimiento hasta 39 meses^{6,8}. Desafortunadamente no se logró un tiempo similar de seguimiento por complicaciones secundarias al tratamiento y antecedentes patológicos de la paciente con desenlace fatal. Otros esquemas de quimioterapia basados en melfalán administrados en pacientes con SS y MM IgM también han demostrado buenos resultados y control de síntomas, motivo por el cual se ha sugerido que SS y MM tienen un origen común que hasta el día de hoy no ha sido totalmente esclarecido^{1,3-5,7}. Igualmente, encontramos reportes de recurrencia de la enfermedad autoinmune tras la consolidación del tratamiento de MM con trasplante autólogo de células progenitoras periféricas, aun en remisión medular de la discrasia de células plasmáticas, lo que iría en contra de esta corriente⁹. Hasta la fecha, no existen datos en la literatura de casos manejados con inhibidores del proteosoma (ej., bortezomib, carfilzomib), tratamiento actual de primera línea para MM. Revisando los casos reportados, y los estudios poblacionales disponibles, donde no se evidencia la asociación SS-MM en Norteamérica, se propone la hipótesis de factores ambientales y geográficos relacionados con su presentación simultánea^{8,12,13}.

Conclusión

A pesar de los estudios realizados desde 1984 en la relación entre GMB, SS y MM, no ha sido posible establecer un mecanismo causal diferente a la inflamación crónica producida por la enfermedad autoinmune^{1,3-8}. La recaída de SS posterior a consolidación terapéutica con trasplante autólogo de células progenitoras periféricas, en remisión de MM, abre nuevamente el interrogante sobre el punto común en la fisiopatología de estas entidades que conlleva su presentación simultánea. La evidencia disponible soporta el manejo de estos pacientes con esquemas de quimioterapia VAD o melfalán con

excelentes resultados tanto clínicos como paraclínicos en las dos entidades. La elección del tratamiento estará basada en el criterio médico al momento del diagnóstico y la posibilidad de someter al paciente a trasplante autólogo de células progenitoras. La manifestación simultánea de estas dos enfermedades es extremadamente rara, y aunque se proponen puntos comunes en su fisiopatología, se requieren estudios poblacionales de asociaciones genético-ambientales para mejor entendimiento de su etiología.

Agradecimientos: Departamento de Hematología y Oncología, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.

Referencias

1. Terpos E, Angelopoulou MK, Variami E, Meletis JC, Vaiopoulos G. Sjögren's syndrome associated with multiple myeloma. *Ann Hematol.* 2000;79(8):449-51.
2. Sanap RR, Athalye AS, Madon PF, Dhabhar BN, Sute MB, Mahabale AA, et al. Detection of t(14;16)(q32;q22) and monosomy 13 by FISH analysis in a patient with multiple myeloma associated with Sjögren's syndrome: the first case report from India. *Case Rep Genet.* 2013;2013:279801.
3. Rodríguez-Cuartero A, Salas-Galan A. Sjögren's syndrome and multiple myeloma. *Eur J Cancer.* 1997;33(1):167-8.
4. Ghorbel IB, Khanfir M, Houman MH, Lamoum M, Haouet S, Bellil K, et al. Association d'un syndrome de Gougerot-Sjögren et d'un myélome multiple. *La Revue de médecine interne.* 2003;24(2):138-9.
5. Tazi I, Rachid M, Benchekroun S. Sjögren's syndrome associated with multiple myeloma. *Singapore Med J.* 2008;49(8):e215-6.
6. Kaneko H, Ohkawara Y, Taniguchi K, Matsumoto Y, Nomura K, Horiike S, et al. Simultaneous complication of multiple myeloma with Sjögren syndrome. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2006;24(4):245-8.
7. Ota T, Wake A, Eto S, Kobayashi T. Sjögren's syndrome terminating with multiple myeloma. *Scand J Rheumatol.* 1995;24(5):316-8.
8. Fadilah SA, Cheong SK. Multiple myeloma presenting as Sjögren's syndrome. *Am J Hematol.* 1999;61(3):217-8.
9. Söderberg KC, Jonsson F, Winqvist O, Hagmar L, Feychting M. Autoimmune diseases, asthma and risk of haematological malignancies: a nationwide case-control study in Sweden. *Eur J Cancer.* 2006;42(17):3028-33.
10. Isshiki I, Okamoto S, Kakimoto T, Chen CK, Mori T, Yokoyama K, et al. Recurrence of autoimmune disease after autologous peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma. *Int J Hematol.* 2006;84(4):354-8.
11. Lindqvist EK, Goldin LR, Landgren O, Blimark C, Mellqvist UH, Turesson I, et al. Personal and family history of immune-related conditions increase the risk of plasma cell disorders: a population-based study. *Blood.* 2011;118(24):6284-91.
12. Tula CJ, Berman L, Alexanian R. Connective tissue disease manifested as multiple myeloma. *South Med J.* 1984;77(12):1580-1.
13. Anderson LA, Gadalla S, Morton LM, Landgren O, Pfeiffer R, Warren JL, et al. Population-based study of autoimmune conditions and the risk of specific lymphoid malignancies. *Int J Cancer.* 2009;125(2):398-405.
14. Brown LM, Gridley G, Check D, Landgren O. Risk of multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance among white and black male United States veterans with prior autoimmune, infectious, inflammatory, and allergic disorders. *Blood.* 2008;111(7):3388-94.

Tratamiento del melanoma maligno en Colombia: resultados encuesta ACHO y Proyecto Grupo Colombo-Español del tratamiento multidisciplinario del melanoma

► Aylen Vanessa Ospina Serrano¹, Laura Bernal²

¹ MD, Especialista en Medicina Interna y Oncología Clínica, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá. ICCAL. Coordinadora comité académico Oncología ACHO (Bogotá, Colombia).

² MD, Medicina Interna, Especialista en Entrenamiento de Oncología Clínica. Instituto Nacional de Cancerología (Bogotá, Colombia).

Introducción y antecedentes

Teniendo en cuenta los datos demográficos, de acceso al sistema de salud y económicos de Colombia, se tiene una población estimada de 48,2 millones de habitantes, de los cuales el 76% reside en zona urbana. La economía se encuentra en desarrollo y actualmente hace parte del grupo de países de ingresos medios-altos, según el Banco Mundial¹. Para 2015, alcanzó un índice de desarrollo humano de 0,727, categorizado como alto, y posicionándolo en el lugar 95 de 188 países en el mundo en este aspecto. Sin embargo, aún se encuentra por debajo del promedio de los países latinoamericanos, con un coeficiente de desigualdad del 23,7% y un índice de pobreza multidimensional del 7,6% (un 5,7% bajo la línea de pobreza y un 1,8% en pobreza severa), con un 10,5% adicional de pobreza cercana a la multidimensional; el acceso a la educación es limitado, con una mediana de años escolares en el país de 7².

Para el tratamiento de la patología oncológica, existen aproximadamente 200 especialistas en oncología y hematooncología; de los cuales, alrededor del 90% son miembros activos de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO).

Históricamente no se ha contado con un registro nacional de cáncer; se han venido estableciendo registros regionales (Barranquilla, Bucaramanga, Manizales, Pasto y Cali) y, recientemente, se han combinado los datos de los cuatro primeros registros³.

Revisando específicamente la información disponible en relación con el melanoma maligno, para el año 2012, agrupando los registros disponibles, se reportó una tasa de incidencia estandarizada de melanoma en Colombia de 1,7 por cada 100 mil personas-año y de mortalidad de 0,7³.

En el registro poblacional de Cali, se describe una tasa estandarizada de incidencia de 2,7 por cada 100 mil en el período comprendido entre 2008 y 2012 para los hombres, y de 2,5 para mujeres, con una tasa de mortalidad respectiva de 2,7 y 2,6⁴.

Datos del Instituto Nacional de Cancerología estiman que más del 50% de los pacientes se diagnosticaron en estadios avanzados y que las características clínicas son distintas a las de los países de alta prevalencia, con la principal diferencia de que el melanoma acral representa un 45% de los casos (contra un 5% al 10% descrito usualmente en la literatura mundial)⁵.

Un estudio local que incluyó 81 pacientes encontró una proporción del 19,8% de lentiginosos acrales, con una frecuencia de BRAF mutado del 24,7% (menor a lo reportado usualmente) y un 70% de tumores diagnosticados en estadio III o más⁶.

Durante los últimos años, en un intento de organizar la información generada con ánimo de fortalecer la evidencia en la cual se basa la modificación e implementación de políticas públicas, se ha propuesto la creación de un Observatorio Nacional de Cáncer (ONC) y se ha

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Aylen Vanessa Ospina Serrano. Correo electrónico: avospina@hotmail.com

analizado la cuenta de alto costo. Cifras provenientes de esta última indican que para el período comprendido entre el 2 de enero de 2016 y el 1° de enero de 2017 se registraron 3.326 casos de melanoma, representando el 1,7% de todos los casos nuevos de cáncer. La relación en la incidencia hombre:mujer consignada es de 1,6:1 y la edad media de presentación de 62,5 años, con un 91% de los casos en mayores de 40 años.

De acuerdo con la tendencia mundial, se ha visto desde 2015 un aumento constante en el número de nuevos casos y en la tasa de mortalidad. El estadio al diagnóstico no se registró en más del 70% de los casos, y, para aquellos de los que se dispone de información, se diagnosticaron considerablemente menos en estadios tempranos en el régimen subsidiado que en el contributivo (figura 5). Fallecieron 279 pacientes por melanoma, lo que equivale a una mortalidad de 0,5 por 100 mil habitantes.

Con lo anterior expuesto, se evidencia que el melanoma en nuestro medio tiende a diagnosticarse en estadios avanzados, especialmente en estratos sociales bajos, donde la educación es limitada y existen demoras en el acceso a la atención médica de calidad. Teniendo en cuenta la desigualdad en la atención del cáncer en Colombia, nació desde la ACHO la iniciativa de formar un grupo académico de melanoma, con el apoyo del GEM (Grupo Español de Melanoma), como una herramienta para consolidar y compartir el conocimiento académico, en miras a estandarizar el manejo del melanoma en Colombia, y así poder brindar un tratamiento óptimo a los pacientes. Este grupo se conformó en septiembre de 2017 y cuenta actualmente con 22 miembros de las principales especialidades que manejan esta patología (oncología, hematooncología y radioterapia). El principal objetivo es generar y mantener la interacción entre los miembros de la ACHO y del GEM para realizar actividades académicas en conjunto, que incluyan comités de tumores virtuales periódicos, reuniones de actualización, pasantías formativas e investigación colaborativa.

Encuesta ACHO tratamiento del melanoma maligno en Colombia

Como punto de partida, se aplicó en octubre de 2018 una encuesta para caracterizar el estado del melanoma en Colombia e identificar puntos importantes por trabajar, y en el primer semestre de 2018 se iniciaron las reuniones periódicas ACHO-GEM para planear actividades académicas. A continuación, se reportan los resultados de la encuesta:

Participaron 26 especialistas, en la figura 1 se muestra la distribución según el lugar de trabajo; en conjunto, se vieron representadas las principales ciudades del país.

Cada especialista estimó haber atendido en promedio a 16 pacientes en el último año, alcanzando en algunas instituciones más de 40 pacientes, con el mayor volumen en el Instituto Nacional de Cancerología (figura 2), seguido por Oncólogos del Occidente, Las Américas y Clínica Vida. El 62% manifestó que su

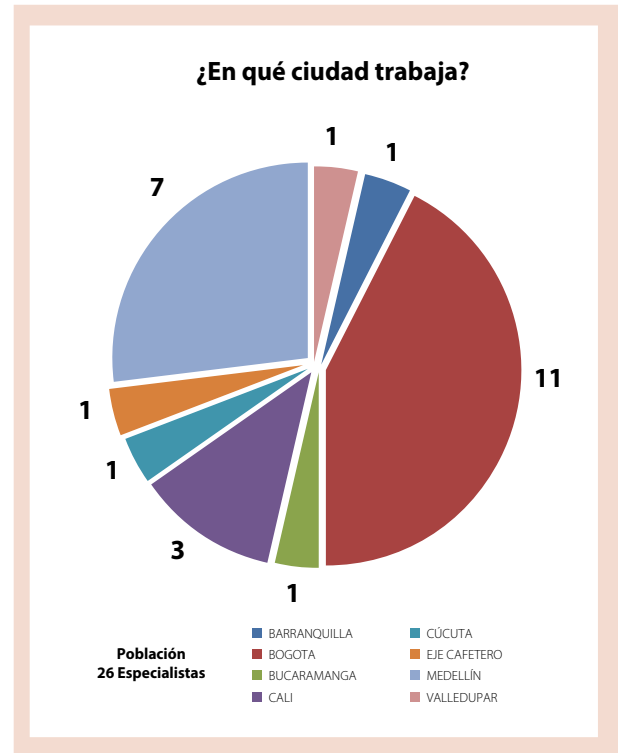


Figura 1

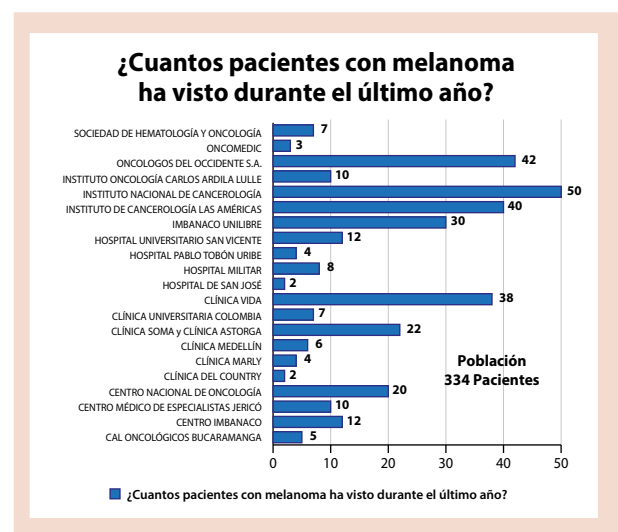


Figura 2

institución no cuenta con una junta multidisciplinaria institucional de cáncer de piel para apoyar la toma de decisiones, el resto sí disponen de esta. La composición de dicha junta multidisciplinaria fue variable y está representada en la figura 3. Aproximadamente el 55% de los pacientes consultan en un estadio metastásico de la enfermedad, proporción que fue similar para todas las instituciones, aunque en algunas alcanzó el 80% (figura 4).

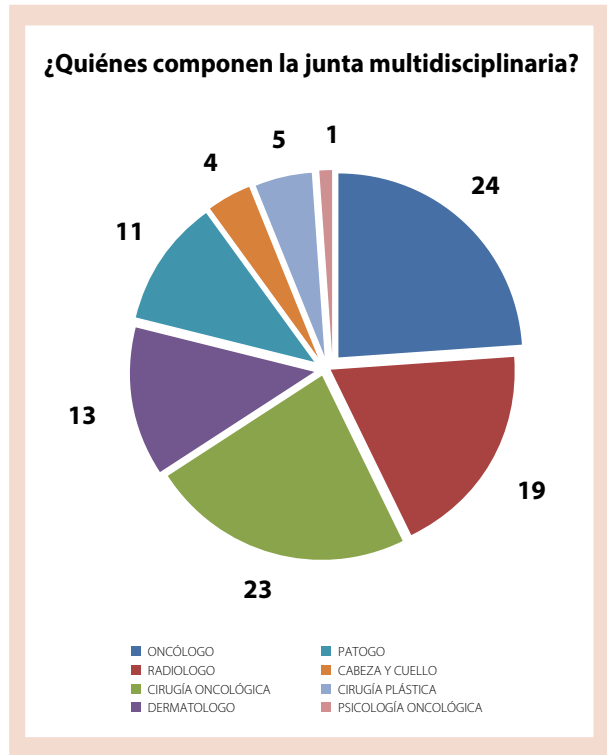


Figura 3

En el 90% de las instituciones, se realizó ganglio centinela de rutina al momento del manejo quirúrgico del primario, y en un 96% de los casos se ofreció manejo adyuvante. En el escenario adyuvante, fueron estadio III el 74% de los pacientes, el resto estadios II y IV resecaado en proporciones iguales.

Como tratamiento adyuvante, el 76% utilizó interferón- α -2B a altas dosis, el 15% lo empleó a dosis intermedias. No se reportó uso de interferón a dosis bajas y el 9% manifestó manejar otros esquemas, como ipilimumab. Alrededor de la mitad refirieron solicitar el estado mutacional de BRAF en estadio IV y la otra mitad en estadios III y IV.

Los encuestados expresaron haber documentado mutaciones del BRAF en un 20% de los pacientes en estadio metastásico, y el 100% de los participantes afirmaron tener acceso al tratamiento dirigido con inhibidores de BRAF. No obstante, el 40% anotó haber tenido limitaciones de acceso a los fármacos anti-BRAF más nuevos de índole administrativa (autorizaciones por los aseguradores).

El 100% manifestó tener acceso a inmunoterapia tanto con anti-PD1 (nivolumab, pembrolizumab) como a anti-CTLA4 (ipilimumab), aunque de nuevo el 36% señaló algún tipo de limitación al momento de la autorización de estos medicamentos.

Se indagó acerca del criterio más importante para seleccionar el tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma metastásico, y esto difirió según la biología del tumor. En pacientes con tumores BRAF mutados y aceptable estado funcional (ECOG menor de

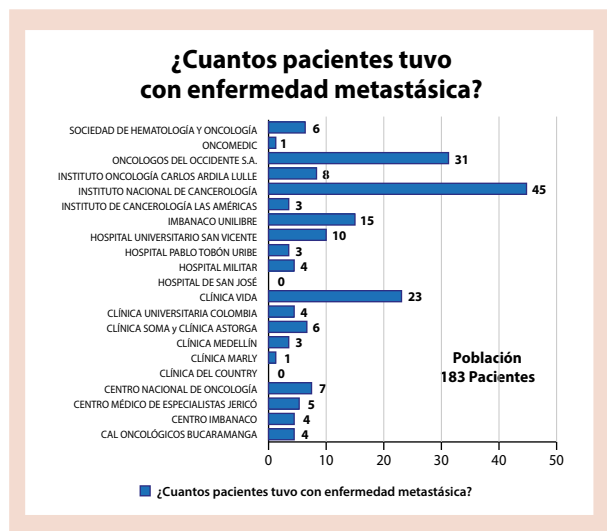


Figura 4

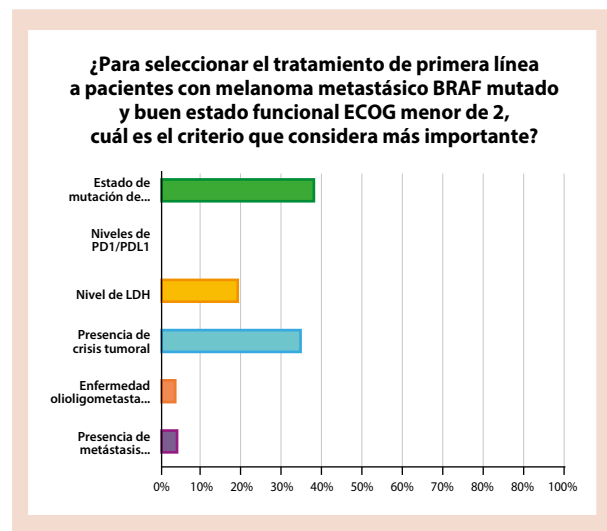


Figura 5

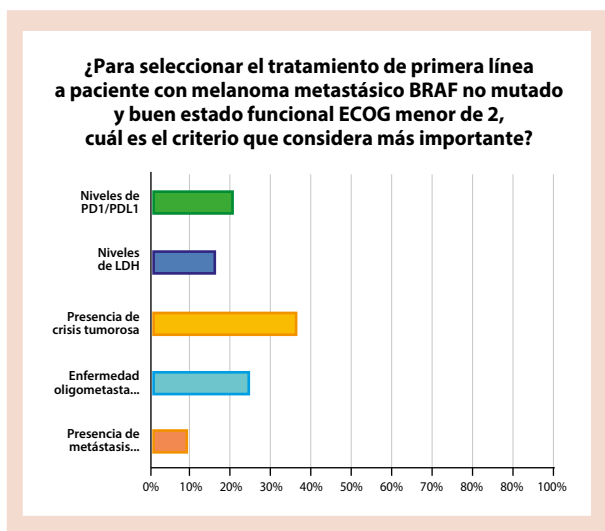


Figura 6

2), el criterio más favorecido fue el estado mutacional de BRAF en un 38% de los pacientes, seguido por la presencia de crisis tumoral en un 34% y el nivel de LDH en el 20% (figuras 5 y 6).

En menor proporción, se dio importancia a la presencia de metástasis en el sistema nervioso central o al hecho de tratarse de una enfermedad oligometastásica.

Los encuestados no consideraron en este escenario relevantes los niveles de PD1/PD-L1. Por el contrario, para seleccionar el tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma metastásico sin mutaciones del BRAF, con buen estado funcional (ECOG menor a 2), se consideró como criterio más significativo la presencia de crisis tumoral, seguido en orden por la presencia de pocos sitios de enfermedad (enfermedad oligometastásica), los niveles de LDH y, por último, la manifestación de metástasis en el sistema nervioso central.

El 32% declaró hacer algún tipo de investigación básica en su hospital, y apenas el 9% confirmó la elaboración de ensayos clínicos de melanoma en su centro en la actualidad, debido a regulaciones estatales para la realización de investigación clínica. A pesar de esto, alentadoramente el 92% de los encuestados expuso interés en participar en ensayos clínicos de melanoma.

Discusión y conclusión

La encuesta fue diligenciada voluntariamente por el 15% de los asociados, y permitió identificar que existen cuatro principales centros hospitalarios del país ubicados en las grandes ciudades que reciben el mayor flujo de

pacientes con melanoma, y simultáneamente existen instituciones más pequeñas que reciben casos ocasionalmente.

La existencia de unos centros con mucho mayor volumen se da por referenciación asociada a disposiciones administrativas de los aseguradores y entes gubernamentales.

Aunque casi la totalidad de los participantes están interesados en participar en estudios clínicos, desafortunadamente la minoría no tiene actualmente la posibilidad de hacerlo en su institución debido a la dificultad de cumplir los requisitos gubernamentales para habilitar los centros de investigación. Por esto, de entrada una estrategia para optimizar el tratamiento del melanoma es fortalecer estos centros.

La atención del melanoma maligno en nuestro país es heterogénea, sin embargo, existe una proporción de pacientes adecuada para efectuar investigación clínica como una opción de tratamiento y de acceso a nuevos medicamentos. Por esto, es de gran relevancia aprovechar la interacción con el GEM e impulsar el Grupo Colombo-Español del tratamiento del melanoma para lograr estandarizar los manejos, aumentar el acceso a estudios clínicos, promover el diagnóstico temprano, el acceso oportuno a las terapias efectivas, fortalecer la educación médica continuada e incentivar la realización de juntas multidisciplinarias para definir en conjunto los tratamientos y conductas oncológicas.

Después de revisar los resultados de la encuesta, se ha planteado desde la ACHO la posibilidad de llevar a cabo un registro nacional de melanoma con el apoyo y orientación del GEM, para así ampliar y precisar la información acerca de la situación de esta patología en nuestro país, y poder abordar a las entidades gubernamentales y aseguradoras con datos sólidos y propuestas. Lo anterior con el objetivo de destacar la importancia de generar y fortalecer centros de referencia para esta patología, de manera que se garantice la mejor atención para los pacientes, entre otros, impulsando la creación de juntas multidisciplinarias en todas las instituciones con volumen significativo de pacientes, a fin de poder brindar una atención integral.

Además de enfatizar que debe favorecerse la posibilidad de los pacientes de participar en protocolos de investigación, siendo esta una herramienta terapéutica de gran valor e, incluso, una manera costo-efectiva para el sistema de salud de beneficiarse de las nuevas tecnologías y medicamentos en un país con las características socioeconómicas de Colombia.

Referencias

1. <http://databank.worldbank.org/>
2. Human Development Report 2016 [internet]. Disponible en: http://hdr.undp.org/sites/all/themes/hdr_theme/country-notes/COL.pdf
3. Información de cáncer en Colombia. Infocancer.co.
4. <http://rpcc.univalle.edu.co/es/index.php>
5. De Vries E. Melanomas in Colombia: a different reality. Rev Colomb Cancerol [internet]. 2013;17(3):91-2. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-90152013000300001&lng=en
6. Carranza H, Archila P, Vargas C, Bernal L, et al. Genotipificación del melanoma en Colombia. Revista Colombiana de Hematología y Oncología. 2013;2(3).

Caso de leucemia eritroide pura

Case of pure erythroid leukemia

► Gloria Elena Mora¹, Bibiana Martínez M.², Enrique Pedraza¹, Sergio Ardila¹, Javier Figueroa¹, Óscar Peña¹, Mauricio Gómez¹, Angie Guarín¹, Herman Esguerra¹, Licet Villamizar³, Angélica Montañez⁴, Gustavo López⁴

¹ Hematólogo, Unidad de Trasplante de Médula Ósea, Clínica de Marly.

² Bacterióloga especialista en hematología.

³ Jefe de Investigaciones, Clínica de Marly.

⁴ Médico hospitalario, Unidad de Trasplante de Médula Ósea, Clínica de Marly.

Introducción

La leucemia eritroide pura (LEP) es una entidad poco frecuente y con pronóstico adverso. En 2016 la Organización Mundial de la Salud establece las siguientes características para el diagnóstico de LEP: predominio de precursores eritroides, siendo estos >80% de las células de médula ósea, >30% de proeritroblastos y sin evidencia de un componente mieloblástico significativo (<20% de blastos)^{1,2}. A continuación, describimos un caso de LEP.

Objetivo

Descripción de un caso de leucemia eritroide pura.

Reporte del caso

Paciente de 62 años procedente de Curazao, y sin antecedentes de importancia. Consulta por cuadro clínico de tres semanas de evolución consistente en dolor a nivel cervical acompañado de disminución de la fuerza en miembro superior derecho. Se realiza resonancia magnética de columna cervical, con evidencia

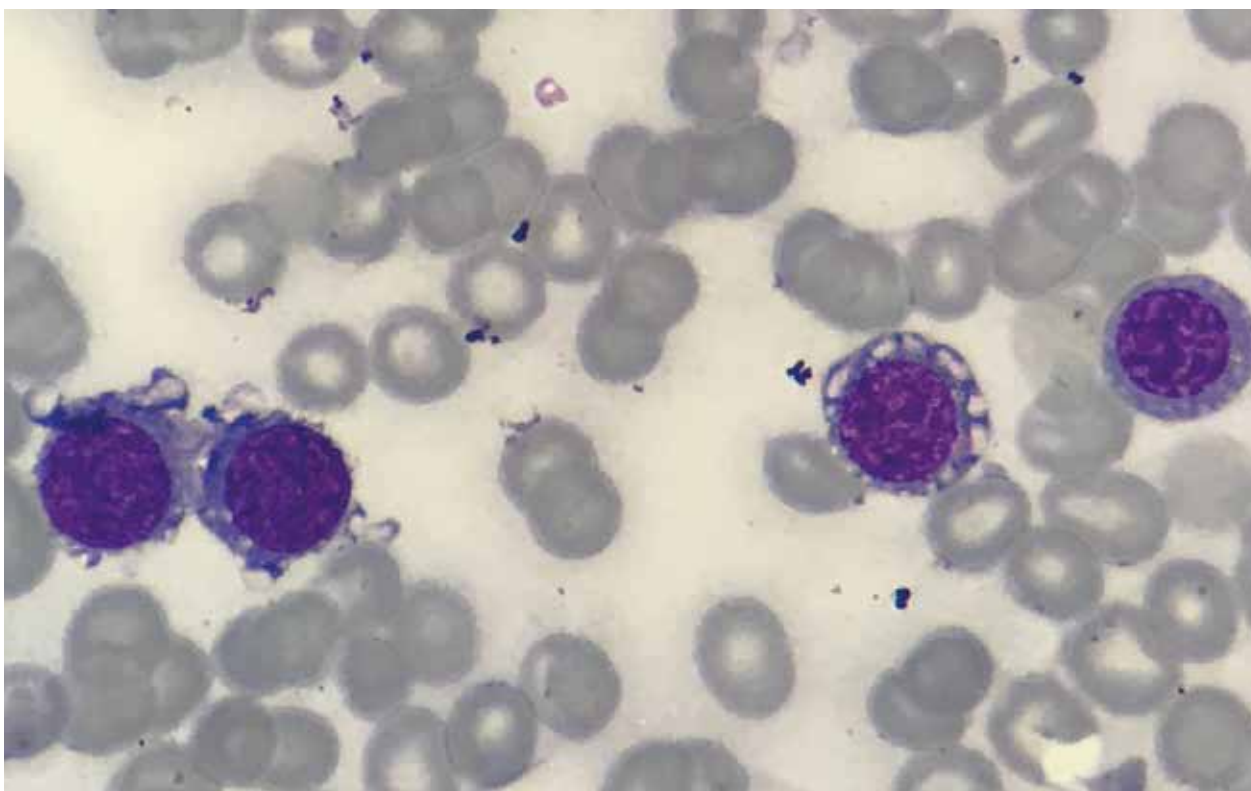


Figura 1. Eritroblastos de tamaño mediano, núcleo redondo, cromatina laxa, evidencia de nucleolo, citoplasma basófilo y con vacuolas que son positivas al PAS.

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Gloria Elena Mora. Correo electrónico: elenamorafigueroa@gmail.com



Figura 2. PAS positivo en las vacuolas.

de masa infiltrativa al lado derecho del cuello, la cual compromete los músculos e invade el foramen C5-C6.

De igual manera, con hallazgos imaginológicos compatibles con compromiso infiltrativo de médula ósea. Se lleva a cabo estudio de médula ósea, en el cual se describen hallazgos compatibles con LEP, resaltándose alteraciones cariotipo normal 46XX (27) y ausencia de alteraciones genéticas (NPM1, FLT3).

Se instauro manejo con dosis altas de citarabina ante el compromiso de sistema nervioso central; sin embargo, el paciente presenta refractariedad al manejo y fallece.

Conclusión

Se trata de LEP, con una presentación inusual.

Referencias

1. Reinig EF, Greipp PT, Chiu A, Howard MT, Reichard KK. De novo pure erythroid leukemia: refining the clinicopathologic and cytogenetic characteristics of a rare entity. *Mod Pathol.* 2018;31(5):705-17.
2. Wang W, Wang SA, Medeiros LJ, Khoury JD. Pure erythroid leukemia. *Am J Hematol.* 2017;92(3):292-6.

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 2020 la revista indexada en hematología y oncología más importante a nivel nacional.

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:

| 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. | 4.000 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 |
| Investigación | Manuscritos que aportan al desarrollo del conocimiento referente a la metodología de la investigación en hematología y oncología. Usualmente son encargados por el comité editorial. | 3.000 palabras 4 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. | 2.000 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. | Variable |

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

Se aceptan artículos en inglés siempre y cuando su redacción haya sido revisada por un traductor certificado. No se aceptarán informes preliminares (resúmenes o carteles) presentados en reuniones científicas, ni informaciones periodísticas de reuniones programadas.

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 indicarse 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.
- **Evaluadores sugeridos (opcional):** nombre completo y datos de contacto de pares evaluadores para el artículo.

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 RCHO 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.
 - Título corto en español (50 caracteres incluyendo espacios).
 - 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.

Asociación Colombiana
de Hematología y Oncología - ACHO



Eventos Científicos - 2019

**6^{TO} CONGRESO NACIONAL
DE ACTUALIZACIÓN ACHO**
18 y 19 de octubre 2019, Barranquilla

SIMPOSIOS

1er. Simposio de Medicina Personalizada e Inmunoterapia en Neoplasias Solidas

Marzo 15 y 16, Bogotá D.C.

Con el Apoyo de:



SOHO COLOMBIA (Society of Hematologic Oncology)

Abril 26 y 27, Bogotá D.C.

"En asocio con la Universidad de Texas MD Anderson Cancer Center,
Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO) y la Sociedad de Hematología Oncológica (SOHO)."



2do. Simposio de Actualización de Cáncer Genito Urinario

Mayo 17 y 18, Bucaramanga.

3er. Simposio de Cáncer de Pulmón y Melanoma

Agosto 2 y 3, Bogotá D.C.

1er. Simposio ACHO. Nuevos Retos para Atención del Paciente Hematológico y Oncológico en Colombia

y 2do. Simposio Educativo para Pacientes.

Septiembre 20 y 21, Bogotá D.C.

4to. Curso Internacional de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas.

Noviembre 15 y 16, Medellín.

NUEVA DIRECCIÓN

Carrera 7 A # 123-25
Oficina piso 3
Tel.: 745 06 64
Bogotá D.C. - Colombia





ACHO

Cra. 12 N° 97-80, oficina 607

Bogotá, D.C., Colombia

Tels.: (571) 635 3656, 635 3890

www.acho.com.co