

REVISTA COLOMBIANA DE
**HEMATOLOGÍA
Y ONCOLOGÍA**



ACHO

REVISTA COLOMBIANA DE
**HEMATOLOGÍA
Y ONCOLOGÍA**

Título abreviado: Rev Col Hematol Oncol

ISSN 2256-2877. * e-ISSN 2256-2915
Doi: <https://doi.org/10.51643/v7.n2.2020>

Periodicidad: semestral
Portal de Revista: <https://revista.acho.info>
Correo electrónico: revista@acho.com.co

ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

Cra. 7 A N° 123-25 Edificio MPH Piso 3
Bogotá D.C., Colombia
Tel.: (+571) 745 0664
www.acho.com.co



REVISTA COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

VOLUMEN 7 - NÚMERO 2 * JULIO - DICIEMBRE DE 2020

Miembros de la Junta Directiva ACHO 2019-2021

Presidente

Virginia Abello Polo

Vicepresidente

Aylen Vanessa Ospina Serrano

Secretario

Jaime Alberto Gonzalez Diaz

Tesorero

Javier Ignacio Godoy Barbosa

Vocales principales

Javier Mauricio Segovia Gomez
Rolando Humberto Martinez Cordero
Carlos Alberto Vargas Baez
Mario Fernando Quintero Ocaris

Vocales suplentes

Orlando Bonell Patiño Escobar
Henry Idrobo Quintero
Andres Yepes Perez
Diego Emilio Lopera Cortes

ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

Cra. 7 A N° 123-25 Edificio MPH Piso 3

Bogotá D.C., Colombia

Tel.: (571) 745 0664

www.acho.com.co

Encuentre toda la información de este número en

<https://revista.acho.info>

La Revista Colombiana de Hematología y Oncología (Rev Col Hematol Oncol) es una publicación seriada de difusión científica, editada por la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO) que se publica con periodicidad semestral (enero-junio y julio-diciembre).

Las opiniones y conceptos expresados en los manuscritos son responsabilidad exclusiva de los autores y, por ende, no representan los criterios de ideas y valores de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO) y/o sus miembros.

La Revista Colombiana de Hematología y Oncología se publica bajo un modelo de acceso abierto y gratuito. Esta revista y sus artículos se publican bajo la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional (CC BY-NC 4.0). Cualquier reproducción, transformación o distribución con fines lucrativos debe ser autorizada por la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología.



REVISTA COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

VOLUMEN 7 - NÚMERO 2 * JULIO - DICIEMBRE DE 2020

Comité Editorial

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



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



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

Mauricio Lema Medina, MD, Esp.
Clínica de Oncología Astorga
Medellín, Colombia



Jose Fernando Lobaton Ramirez, MD, Esp.
Instituto Médico de Alta Tecnología
Montería, Colombia

Oscar Javier Peña Ardila, MD, Esp.
Clínica de Marly
Bogotá, Colombia

Alicia Maria Henao Uribe, MD, Esp.

Diego Emilio Lopera Cortes, MD, Esp.

Joaquin Donald Rosales Martinez, MD, Esp.

Pedro Alejandro Reyes Almario, MD, Esp.

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

REVISTA COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

JULIO-DICIEMBRE DE 2020 • VOLUMEN 7 - NÚMERO 2 - e-ISSN 2256-2915 ISSN 2256-2877

EDITORIAL

- 7** **Cáncer de próstata metastásico hormono-sensible ¿Cómo deberíamos tratar a nuestros pacientes?**
Ray Manneh Kopp

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 10** **Supervivencia a largo plazo posterior a la radioterapia definitiva combinada con terapia sistémica en carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado en una sola práctica médica en Medellín, Colombia.**
Mauricio Lema, Camila Lema, Beatriz Elena Preciado, Diana Marcela Quiceno, Sara Paulina Mora.
- 18** **Supervivencia global y supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de ovario avanzado en la era del bevacizumab: Experiencia en un centro oncológico de Medellín – Colombia**
Mauricio Lema-Medina, Beatriz Preciado-Franco, Diego Morán-Ortiz, Mauricio Luján-Piedrahita, Jorge Egurrola-Pedraza, Camila Lema-Calidonio.
- 26** **Supervivencia de mujeres jóvenes con cancer de mama en el Instituto de Cancerología Las Américas entre 2007 y 2016**
María Montoya-Restrepo, Carlos Barcenas, Rodolfo Gómez-Wolf, Alicia Cock-Rada, Mileny Castaño-Vasquez, Héctor García-García.
- 33** **Caracterización clínico patológica y hallazgos microbiológicos de la neutropenia febril en pacientes oncohematológicos en una clínica privada en la ciudad de Montería – Colombia**
José Fernando Lobatón, Manuel Enrique González, Sandra Eugenia Aruachán, Luis Alfredo Meza, Mara García, Diana Patricia Borré, Alicia Paz Maza, Rosangela Ramírez, Jean Carlos Pinto, Ernesto Rocha.

CASOS CLÍNICOS

- 42** **Carcinoma neuroendocrino primario de la glándula mamaria, Reporte de caso y revisión de la literatura.**
Carlos Bonilla, July Russi, Carolina Gómez, Miller Lasso.
- 48** **Bacteriemia por Bacillus cereus y lesiones cerebrales en un adolescente con leucemia linfoide aguda**
Alejandra Calderón-Gasca, Jorge Buitrago-Escobar, Miguel Luengas-Monroy, Javier Godoy-Cordobés
- 52** **Tumor rabdoide teratoide atípico del sistema nervioso central con INI1 positivo: presentación de un caso pediátrico**
Alejandra Calderón-Gasca, Kelly Paz

REVISIONES

- 56** **Tratamiento Adyuvante de Melanoma Cutáneo - Indicaciones y Alternativas.**
Adjuvant Treatment of Cutaneous Melanoma - Indications and Alternatives
Mauricio Lema Medina, Camila Lema Calidonio
- 64** **Craneofaringioma en pediatría: diagnóstico y tratamiento**
Craniopharyngioma in pediatrics: diagnosis and treatment
Edgar Cabrera-Bernal

75 INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

REVISTA COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

JULY-DECEMBER 2020 • VOLUME 7 - NUMBER 2 - e-ISSN 2256-2915 ISSN 2256-2877

EDITORIAL

- 7** **Hormone-sensitive metastatic prostate cancer. How should we treat our patients?**
Ray Manneh Kopp

ORIGINAL ARTICLES

- 10** **Long-term survival after definitive radiotherapy combined with systemic therapy in locally-advanced head and neck squamous cell carcinoma in a single practice in Medellín.**
Mauricio Lema, Camila Lema, Beatriz Elena Preciado, Diana Marcela Quiceno, Sara Paulina Mora.
- 18** **Overall survival and progression-free survival in patients with advanced ovarian cancer in the bevacizumab era: Experience in an oncology center in Medellín – Colombia**
Mauricio Lema-Medina, Beatriz Preciado-Franco, Diego Morán-Ortiz, Mauricio Luján-Piedrahita, Jorge Egurrola-Pedraza, Camila Lema-Calidonio.
- 26** **Survival of young women with breast cancer in a colombian referral cancer center between 2007-2016**
María Montoya-Restrepo, Carlos Barcenas, Rodolfo Gómez-Wolf, Alicia Cock-Rada, Mileny Castañero-Vasquez, Héctor García-García.
- 33** **Clinicopathological characterization and microbiological findings of febrile neutropenia in oncohematological patients**
José Fernando Lobatón, Manuel Enrique González, Sandra Eugenia Aruachán, Luis Alfredo Meza, Mara García, Diana Patricia Borré, Alicia Paz Maza, Rosangela Ramírez, Jean Carlos Pinto, Ernesto Rocha.

CLINIC CASES

- 42** **Primary neuroendocrine carcinoma of the mammary gland, hormone receptor positive with high histological grade differentiation. Case report and review of the literature.**
Carlos Bonilla, July Russi, Carolina Gómez, Miller Lasso.
- 48** **Bacillus cereus bacteremia and cerebral lesions in an adolescent with acute lymphoblastic leukemia**
Alejandra Calderón-Gasca, Jorge Buitrago-Escobar, Miguel Luengas-Monroy, Javier Godoy-Cordobés
- 52** **Central nervous system atypical teratoid/ rhabdoid tumor with retained INI-1: a pediatric case**
Alejandra Calderón-Gasca, Kelly Paz

REVIEWS

- 56** **Adjuvant Treatment of Cutaneous Melanoma - Indications and Alternatives.**
Mauricio Lema Medina, Camila Lema Calidonio
- 64** **Craniopharyngioma in pediatrics: diagnosis and treatment**
Edgar Cabrera-Bernal

75 INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Cáncer de próstata metastásico hormono-sensible: ¿Cómo deberíamos tratar a nuestros pacientes?

Hormone-sensitive metastatic prostate cancer: How should we treat our patients?

» Ray Manneh Kopp, MD MSc.^{1,2*}



¹ Sociedad de Oncología y Hematología del Cesar, Valledupar - Colombia.

² Grupo de Oncología Genitourinaria de Colombia (GOGUC).

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.74>

El cáncer de próstata es la neoplasia maligna más frecuente en varones; en nuestro país se estima que hasta un 30 % de los pacientes padecen una enfermedad en situación avanzada e incurable.

Los pacientes con enfermedad metastásica son un grupo heterogéneo, su pronóstico varía de manera muy marcada en función de la forma de debut, los tratamientos iniciales previos y el volumen de la enfermedad al diagnóstico¹.

Basándonos en esto, podemos dividir a los pacientes en cuatro grandes grupos, unas medianas de supervivencia peores en función de la forma de debut y el volumen de la enfermedad. Así, los pacientes con bajo volumen de la enfermedad y que presentan una recidiva metastásica hormono-sensible, tendrán unas medianas de supervivencia que rondan los 8 años; en cambio, los pacientes con enfermedad metastásica de novo y un alto volumen, sólo alcanzan unas medianas de supervivencia aproximadas de tres años.

Entre estos dos extremos quedan los pacientes que presentan recidiva metastásica de alto volumen, y aquellos que debutan con metástasis, pero con bajo volumen: se estima que la supervivencia de estos dos grupos de pacientes, rondaría los 4,5 años².

El cáncer de próstata metastásico hormono-sensible (CPMHS), es una situación clínica de la enfermedad que ha recobrado mucho interés en los últimos cinco años. Desde los resultados del estudio CHARTED³, sumados a los del STAMPEDE⁴, pudimos evidenciar, que el

docetaxel, añadido a la terapia de deprivación androgénica, aporta un clarísimo beneficio en términos de supervivencia global (entre 15 y 17 meses).

Dicho beneficio es más marcado en pacientes de alto volumen (cuatro o más lesiones metastásicas óseas y al menos una fuera del esqueleto axial o metástasis viscerales). Para los autores del CHARTED, el docetaxel debería limitarse a pacientes con enfermedad de alto volumen, sin embargo, el grupo británico defiende su uso en el total de la población, argumentando que todos los subgrupos se benefician y que no se pueden excluir los pacientes de bajo volumen, basándonos en un análisis no pre-planeado.

En el 2017, se comunicaron los resultados del estudio LATITUDE, un estudio fase III que randomizaba a los pacientes con CPMHS de “alto riesgo” (dos de tres de los siguientes criterios: Gleason 8 o más, tres o más metástasis óseas o metástasis viscerales), a recibir Acetato de Abiraterona + prednisona vs terapia de deprivación androgénica (TDA). Los resultados, nuevamente sorprendentes, mostraron un claro beneficio de añadir acetato de abiraterona en este escenario, mejorando la supervivencia en unos 17 meses y disminuyendo el riesgo de muerte en un 44 %⁵. El estudio STAMPEDE en sus brazos que comparaban acetato de abiraterona/prednisona + TDA vs TDA, confirmaba estos resultados y al incluir pacientes con enfermedad localmente avanzada y de bajo volumen, sugería un beneficio en una población más amplia⁶.

Siguiendo la línea del tiempo, cambiando la

estrategia, el grupo británico del estudio STAMPEDE comparó el tratamiento estándar TDA +/- docetaxel vs radioterapia sobre el tumor primario + TDA +/- docetaxel. El objetivo primario era la supervivencia global. El estudio no mostró diferencias significativas en la totalidad de la población, pero al analizar la población de bajo volumen, se identifica un claro beneficio, con una reducción del riesgo de muerte de un 32 %. Aunque no era un análisis pre-planeado, la población estaba estratificada y los grupos estaban bien balanceados, con lo cual, los autores concluyen que la radioterapia en la enfermedad de bajo volumen, debería considerarse, dado que, además no hay diferencias significativas en términos de toxicidad grado 3-5⁷.

En el congreso de ASCO GU del 2019 se comunicaron los resultados del estudio ARCHES, incluyendo una población con alto y bajo volumen, comparando Enzalutamida + TDA vs TDA + placebo y permitiendo una pequeña población de pacientes que habían recibido docetaxel previamente. El estudio mostró mejoría en la supervivencia libre de progresión radiológica (su objetivo primario), con una reducción del riesgo de progresión o muerte del 61 %⁸.

Unos meses más tarde, en la plenaria de ASCO 2019, se comunicaron los resultados del estudio ENZAMET, el cual incluía pacientes con bajo y alto volumen, permitía el uso concurrente de docetaxel (que se planeó hacer en un 44 % de los pacientes) y su objetivo principal era supervivencia global. Los resultados, nuevamente positivos, mostraron una disminución del riesgo de muerte de un 33 %⁹. En esa misma reunión, también se comunicaron los resultados del estudio TITAN, otro estudio fase III,

que probaba en la misma población de pacientes, Apalutamida + TDA vs TDA, también permitía el uso de docetaxel previo (no concurrente), al igual que ARCHES y ENZAMET, abarcaba todo el espectro de la enfermedad hormono-sensible, con pacientes de bajo y alto

volumen. El estudio mostró un beneficio en términos de supervivencia libre de progresión radiológica (disminución del riesgo de progresión o muerte del 52%) y de supervivencia global, logrando disminuir el riesgo de muerte en un 33%¹⁰.

Los datos de estos tres últimos estudios, aún son inmaduros y aunque demuestran un claro beneficio en sus objetivos, falta seguimiento para intentar determinar diferencias y subpoblaciones de interés.

Al parecer, los análisis por subgrupo (aunque aún falta tiempo de seguimiento), no terminan de demostrar el beneficio de enzalutamida o apalutamida en pacientes que reciben previamente docetaxel en la fase de hormono-sensibilidad.

Lo que hasta ahora demuestran TITAN y ENZAMET, es que el beneficio de los nuevos fármacos inhibidores del eje androgénico es independiente del volumen de la enfermedad, que tienen un perfil de toxicidad manejable y que posicionan a enzalutamida y apalutamida como alternativas válidas a la hora de escoger los tratamientos en esta población.

A modo de resumen, para pacientes con alto volumen, aptos para recibir quimioterapia, tenemos como opciones: docetaxel, abiraterona, apalutamida, enzalutamida.

En pacientes de alto volumen, no aptos para quimioterapia: abiraterona, apalutamida, enzalutamida. En pacientes de bajo volumen: abiraterona, apalutamida, enzalutamida, docetaxel (sólo en los aptos a quimioterapia), considerando siempre la posibilidad de la radioterapia sobre el tumor primario.


Tal vez lo más importante que hemos aprendido en los últimos años, es que la TDA no es suficiente y que es nuestro deber ofrecer alguno de los fármacos o estrategias comentadas anteriormente, al menos, a la gran mayoría de nuestros pacientes.

Referencias

1. Francini E, Gray K, Xie W. Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). *Prostate Sep*;78 (12):889-895. <https://doi.org/10.1002/pros.23645>.
2. Gravis G, Boher J-M, Chen Y-H. Burden of metastatic castrate naive prostate cancer patients, to identify men more likely to benefit from early docetaxel: further analyses of CHARTED and GETUG_AFU15 studies. *Eur Urol Jun*;73 (6):847-855. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.eururo.2018.02.001>.
3. Sweeney C, Chen Y-H, Carducci M. Chemo-hormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:737-746. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.75.3657>.
4. James N, Sydes M, Clarke N, Mason M, Dearnaley D, Spears M, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomized controlled trial. *Lancet*.2016 Mar 19;387 (10024): 1163-77. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)01037-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)01037-5).
5. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev B, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2017. Jul 27;377(4):352-360. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1704174>.
6. James N, de Bono J, Spears M. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med*. 2017 Jul 27;377(4):338-35. <https://goi.org/10.1056/NEJMoa1702900>.
7. Parker C, James N, Brawley C, Clarke N, Hoyle A, Ali A, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomized controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018 Dec 1;392 (10162):2353-2366. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32486-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32486-3).
8. Armstrong A, Szmulewitz R, Petrylak D, Holzebeierlein J, Villers A, Azad A, et al. ARCHES: a randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2019 Nov 10;37(32): 2974-2986. <https://doi.org/10.1200/jco.19.00799>.
9. Davis I, Martin A, Stockler M, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jul 11;381(2);121-131. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1903835>.
10. Chi K, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2019 Jul 4;381(1):13-24. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1903307>

Long-term survival after definitive radiotherapy combined with systemic therapy in locally-advanced head and neck squamous cell carcinoma in a single practice in Medellín, Colombia

Supervivencia a largo plazo posterior a la radioterapia definitiva combinada con terapia sistémica en carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado en una sola práctica médica en Medellín, Colombia.

» Mauricio Lema, MD^{1,2*} 
» Camila Lema, MD¹
» Beatriz Elena Preciado, MD¹
» Diana Marcela Quiceno, MD^{1,2}
» Sara Paulina Mora, MD²

1 Clínica de Oncología Astorga, Medellín - Colombia.

2 Clínica SOMA, Medellín - Colombia.

Recibido el 08 de mayo de 2020; Aceptado el 15 de julio de 2020

Abstract

Objective: Describe survival outcomes in a cohort of patients with Locally-Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (LA-HNSCC) treated in Colombia.

Materials and methods: We carried out an observational study. We retrospectively reviewed clinical characteristics and outcomes of all adult patients treated between 2001 and 2018 at a single medical practice in Colombia with LA-HNSCC. Overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) were evaluated using Kaplan- Meier curves. Data processing was performed using SPSS v.22.

Results: 60 patients were included, 70% were males. The 30% of carcinomas were oropharyngeal. Stage IVA accounted for 29 (48.3%) patients. Surgery with curative intent was performed in 17 (28.3%). Concomitant cisplatin-based chemoradiotherapy or bioradiotherapy with cetuximab were delivered to 29 (48.3%) and 12 (20%), respectively. The remainder, 19 (31.7%) patients, were treated with radiation therapy and chemotherapy in various sequential or alternating approaches. There were no treatment-related deaths in this cohort. In 41 patients treated with radiotherapy concurrently with either cisplatin or cetuximab the 50-month survival was 75.5%, and no further progression or deaths were recorded on further follow-up. Median follow-up was 35.2 months (14.8-73.8). Median OS and DFS were both estimated at 118.9 months.

* **Autor para correspondencia:** Mauricio Lema Medina. MD, Hemato oncólogo. Clínica de Oncología Astorga. Clínica SOMA.

Correo electrónico: mauriciolema@yahoo.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.76>

Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Artículo en Acceso Abierto. Licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Conclusions: The integration of systemic therapy to definitive radiation therapy is feasible in a Real-World scenario for locally- advanced HNSCC in Colombia.

Keywords: Oropharyngeal neoplasms; chemoradiotherapy; cetuximab; disease-free survival; survival analysis.

Resumen

Objetivo: Dar a conocer los resultados de supervivencia en una cohorte de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado tratados en Colombia.

Materiales y métodos: Estudio observacional, retrospectivo, con análisis de supervivencia.

Se obtuvieron las características clínicas y los resultados de los pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado, tratados entre 2001 y 2018 en una sola práctica médica en Colombia. Se realizó el análisis de supervivencia con curvas de Kaplan-Meier. Se utilizó el paquete estadístico SPSS v 22.

Resultados: Se incluyeron 60 pacientes, el 70% hombres. El 30% presentaron carcinomas orofaríngeos. Se encontraron 29(48,3%) pacientes en estadio IVA. La cirugía con intención curativa se realizó en 17(28,3%). Se administró quimiorradioterapia o bioradioterapia concomitante a base de cisplatino con cetuximab a 29(48,3%) y 12(20%) pacientes, respectivamente; mientras que 19 (31,7%) fueron tratados con radioterapia y quimioterapia en varios enfoques secuenciales o alternos. No hubo muertes relacionadas con el tratamiento en esta cohorte. En los 41 pacientes tratados con radioterapia concomitante con cisplatino o cetuximab, la supervivencia a los 50 meses fue del 75,5%, y no se registraron más progresiones ni muertes en el seguimiento posterior. La mediana de seguimiento fue de 35, 2 (14,8- 73,8 meses). Tanto la mediana para la supervivencia global como para la supervivencia libre de enfermedad fue de 118,9 meses (IC95%: 0-1). Al comparar la supervivencia global entre los pacientes que pertenecen al régimen de salud subsidiado versus contributivo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas (HR 3,9; IC 95%: 1,5 -10,5; p <0,01).

Conclusiones: La integración de la terapia sistémica a la radioterapia definitiva en el tratamiento de este carcinoma en Colombia resultó en una supervivencia similar a la de los países desarrollados.

Palabras clave: Neoplasias orofaríngeas; quimiorradioterapia; cetuximab; supervivencia sin enfermedad; análisis de supervivencia.

Introduction

Locally-Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (LA-HNSCC) comprise a heterogeneous group of neoplasms that often can not be appropriately treated with surgery alone. It is defined as stage III/IVa/IVb (AJCC 8th Ed) squamous cell carcinoma (SCC) of the head and neck, comprising primary carcinomas of the lip, oral cavity, oropharynx, hypopharynx and larynx.

Radiation therapy was offered for many years as the preferred treatment modality, with

disappointing results. Several clinical trials have demonstrated better disease control and survival with combined modality therapy including: post-operative chemoradiation therapy, concurrent chemoradiation and concurrent radiation with cetuximab^{1,3}. These trials show a 5-year survival rate in the range of 45-55% with combined modality². These data are further supported by several meta-analysis that have underscored a small, but significant, improvement in the disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) with the addition of concomitant chemotherapy to radiotherapy in LA-HNSCC^{1,3,5}. Therefore,

radiation combined with systemic chemotherapy or cetuximab have become standard-of-care for LA-HNSCC⁵.

To our knowledge, survival outcomes for LA-HNSCC treated in Colombia have not been published. We undertook an observational, descriptive study of LA-HNSCC patients treated with combined modality radiation and systemic therapy in a solo-practice in Medellín, Colombia. Survival estimates are the main focus of this paper, and it is hoped that these are similar to those published in the literature.

Primary objective: To determine the OS and DFS of patients with locally advanced head and neck cancer, treated with chemotherapy and definitive concomitant or sequential radiotherapy, in the group of patients treated in the practice of Doctor Mauricio Lema, at the Clínica de Oncología Astorga and the Clínica SOMA, from May 1/2001, to the date of information collection.

Secondary objectives:

1. To describe the sociodemographic and clinical characteristics of patients diagnosed with locally advanced head and neck cancer.
2. To describe the treatment outcomes (response to treatment and progression) of patients diagnosed with locally advanced head and neck cancer.
3. To estimate the OS and DFS of patients with locally advanced head and neck cancer after treatment.

Materials and methods

Patients

Eligible patients were all consecutive patients aged 18 years or older, with histologically or cytologically confirmed squamous cell carcinoma of the lip, oral cavity, oropharynx, hypopharynx and larynx. All patients had AJCC 8th Edition stage III, IVA or IVB (mostly, T₃/T₄ or N₁₋₃, Mo). Patients with squamous cell carcinomas of unknown primary site with exclusive metastases to the neck were also included. All patients were treated by one of the authors (ML) at one of two private treatment settings in Medellín, Colombia: Clínica de Oncología As-

torga or Clínica SOMA, between May 2001 and May 2018. Follow-up of at least 3 months was required to be included.

Exclusion criteria included: patients with insufficient data, stage I or II disease, and stage IVC (distant metastases) at presentation. Patients with primary cancers of the thyroid, nasopharynx, salivary gland, paranasal and nasal were also excluded. As were patients with initial presentation of relapsed/refractory HNSCC.

Study Design and Treatment

This a retrospective chart review of all eligible patients. Demographic data, TNM/stage, performance status, treatment delivered, treatment outcomes, disease-free and overall survival were recorded, if available. When survival data was unavailable, governmental databases provided date and cause of death, if applicable. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the CIC (Centro de Investigaciones Clínicas) in Medellín, Colombia.

All patients underwent multimodal treatment with a curative-intent radiation along with systemic therapy. The delivery of both systemic and radiation therapies evolved over the years as new evidence was incorporated into clinical practice. As the years went on, Cisplatin-based chemo-radiotherapy or Cetuximab-based bio-radiotherapy became the preferred treatment strategies, respectively. In these, standard cisplatin 100 mg/m² was to be delivered along with radiation therapy (70 Gy) on days 1, 29, and 43. For patients deemed cisplatin ineligible cetuximab was chosen at the standard dose or 400 mg/m² day 1; one week later, cetuximab 250 mg/m² was to be delivered every week along with radiation therapy (70 Gy).

Patients were deemed cisplatin ineligible if they met any of the following criteria: renal dysfunction (creatinine clearance \leq 60 mL/min), older age (>70 years-old), coronary-artery disease, Eastern Cooperative Oncology Group performance status \geq 2, sensorineural hearing loss, tinnitus or peripheral neuropathy. For cisplatin ineligible patients, cetuximab or carboplatin with paclitaxel were used as radio-sensitizing

agents.

Induction chemotherapy with cisplatin, fluorouracil and docetaxel was delivered before radiation therapy in some patients in whom organ-preservation was a main treatment objective.

Assessments

All patients were assessed at about 3 months after the end of therapy with either a computer tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI) or positron emission tomography-CT (PET-CT). When possible, imaging was repeated every 6 to 12 months for at least 5 years. No evidence of disease (NED) status included complete response in those patients with measurable disease prior to definitive radiation. NED is also adjudicated to those patients rendered NED af-

ter surgery if NED was sustained after the end of radiation therapy.

Statistical Analysis

The population for both efficacy and safety analyses included all patients who received at least one dose of systemic anti-cancer therapy on a curative-intent radiation therapy.

Objective response rate (ORR), disease-free survival (DFS), and OS were evaluated. *Table 1* shows the definitions used for the evaluated variables.

Disease-free survival and OS were estimated using the Kaplan-Meier method, and 95% confidence interval (CI) were derived using the Greenwood method of asymptotic

variance. Disease-free survival was defined as the time interval from the start of any anti

Table1. Variable definitions

Survival concepts	
Overall survival (OS)	The length of time (months) from the start date of cancer treatment until the date of the last follow-up contact or the date of death of the patient. The patient's vital status is defined as alive or dead.
Response concepts	
Objective response rate (ORR)	According to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), ORR is based on the changes in the size of the representative lesions (target) and reproducible during the follow-up using diagnostic images, using the same technique used in the initial study, following defined radiological measurement rules
Best overall response	It is the best response after starting treatment before the disease recurs or progresses.
Response categories (RECIST version 1.1) (12)	
Complete response (CR)	Disappearance of all known disease, confirmed at 4 weeks, lymph nodes must be < 10 mm short axis.
Partial response (PR)	≥ 30% decrease from baseline, confirmed at four weeks.
Stable disease (SD)	Neither PR nor PD criteria met.
Progressive disease (PD)	≥ 20% increase over smallest sum observed, no CR, PR, or SD, new lesion(s). The sum must also demonstrate an absolute increase of at least 5 mm.
Resection margin	
R0	Indicates complete removal of the entire tumor with microscopic examination of the margins showing no tumor cells.
R1	Indicates that the margins of the resected pieces demonstrate tumor cells when viewed under a microscope (microscopically compromised margins).
R2	Indicates that portions of a tumor visible to the naked eye were not removed (residual lesions macroscopically).

cancer treatment until evidence of progressive disease or death, whichever occurred first. A Cox regression model was used to explore the association between patient characteristics and OS. Hazard-ratios (HR) and their 95% CIs were reported, where applicable. Data processing was performed using SPSS v.22.

Results

Patients and treatment

Between May 2001 and May 2018, 238 patients diagnosed with head and neck cancer were evaluated. Of these, 60 met the inclusion/exclusion criteria. All of them were included in the study (Figure 1).

Forty two (70%) were male. Median age at diagnosis was 58.9 years-old (interquartile range [IQR] 31-83). Most patients lived in Medellín and thereabouts and about half were privately insured (Table 2).

Thirty-four (56.7%) patients were current or former smokers. The most frequent tumor location was the oropharynx (30.0%), followed by head and neck not otherwise specified (20.0%).

Stage IVA and IVB accounted for 44 (73.3%) patients. ECOG performance status 0/1 was ad-

judicated to 51 (94.4%) patients (Table 2).

Concurrent cisplatin-based chemoradiotherapy was delivered to 29 (48.3%) patients. Cetuximab based bio-radiotherapy was administered to 12 (20.0%) patients.

In 19 patients (31.8%), neither Cisplatin, nor Cetuximab were administered. Ten of the latter (16.7%) received 3-week cycles of radiotherapy (2 weeks) alternating with cisplatin plus fluorouracil (1 week) based on Merlano, et al 6. Seventeen (28.3%) patients underwent major surgery for the primary tumor. Resection margin status could not be ascertained in 7 (41.2%) of these patients. Five (8.3%) patients underwent induction chemotherapy, 4 of them with cisplatin-based regimens. Median diagnosis to treatment initiation interval was 34.5 days (IQR 22.8 - 610 days) (Table 3).

Toxicity-induced treatment modification or discontinuation occurred in 4 (6.7%) and 13 (21.6%) patients, respectively. Myelosuppression, mucositis, both and renal toxicity were the main causes for treatment deviation in 4 (6.7%), 3 (5.0%), 2 (3.3%) and 5 (8.3%), respectively.

Although one patient died during therapy,

Table 2. Demographic and clinical characteristics of patients diagnosed with LA-HNSCC.

		N (N=60)	%
Demographic characteristics			
Sex	Men	42	70.0%
	Women	18	30.0%
Age (years)*	58.9 (± 11.5) years		
Place of residence	Medellín	42	70.0%
	Envigado	3	5.0%
	Other	15	25.0%
Health care system	Privately insured	51	85.0%
	State-only insured	8	13.3%
	None	1	1.7%
Clinical characteristics			
Smoking (n=58)	Yes	34	58.6%
	No	24	41.4%
Tumor location	Oropharynx	18	30.0%
	Head and neck	12	20.0%
	Larynx	8	13.3%
	Tongue	6	10.0%
	Hypopharynx	5	8.4%
	Other	11	18.3%
Stage	III	16	26.7%
	IVA	29	48.3%
	IVB	15	25.0%
ECOG (n=54)	0	7	11.7%
	1	44	73.3%
	2	3	5.0%

* Mean ± Standard deviation (SD).

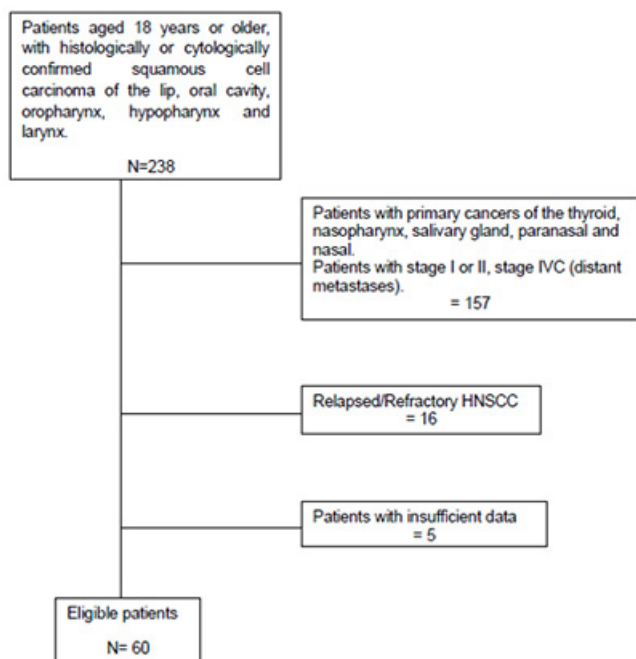


Figure 1. Flow chart of patient's selection.

Table 3. Treatment received by patients diagnosed with LA-HNSCC.

		N (N=60)	%
Major surgery			
No		43	71.7%
Yes:		17	28.3%
- Resection margin status	R0	5	29.4%
	R1	4	23.5%
	R2	1	5.9%
	Resection margin status could not be ascertained	7	41.2%
Medical treatment			
Type of treatment	Concurrent chemoradiation	31	51.7%
	Chemotherapy followed by radiotherapy (sequential)	3	5.0%
	Bioradiotherapy	12	20.0%
	Merlano (radiotherapy alternating with cisplatin plus fluorouracil)	9	15.0%
	Induction chemotherapy:	5	8.3%
	Docetaxel + cisplatin + fluorouracil	3	60.0%
	Carboplatino + paclitaxel	1	20.0%
Chemotherapy drugs received concomitantly or sequentially with radiotherapy	Cisplatin	29	48.3%
	Cetuximab	12	20.0%
	Cisplatin + fluorouracil	10	16.7%
	Other	9	15.0%

her death was not deemed treatment-related.

Efficacy

Response assessment at 3 months after the completion of therapy showed that the best response was complete response (CR) in 67.1% (30/44). No-evidence of disease status (NED) was 78.3% (47/60) after the inclusion of all R0 and R1 resections. Partial Response (PR) and Progressive disease (PD) as best responses were found in 8.3% and 11.7%, respectively. Sustained CR was maintained in 56.7%.

After a median follow-up of 35.2 months (IQR 14.8-73.8) 28 patients remain alive, 22 are dead and 10 are censored. Progression was observed in 24 patients, of whom 22 died. The median time elapsed between disease progression and death was 6.1 months (IQR 1.0- 14.6). Tumor progression was the cause of death in 15 out of 16 patients in whom the cause of death was known.

DFS at 12 and 42 months were 71.5%, and 59.8%, respectively. DFS at 118.9 months was 47.8% (Figure 2). OS at 6, 12, 60 and 118.9 months were 93.3%, 83.2%, 60.4% and 48.2%, respectively (Figure 3).

After a follow-up of 50 months 75.5% of the patients treated with radiation with concomitant cisplatin or cetuximab were alive. In this group of patients no further survival events

were recorded during follow-up. Median OS was 13.6 months (95% CI 5.3-22.0) and 32.6 months (95% CI 9.7-55.5) in patients treated with, alternating chemo-radiation, and non-cisplatin treated patients respectively.

Median OS was 13.6 months (95% CI 18.2-19.0) for state-only insured patients, whereas median OS was not reached for privately insured patients. On univariate analysis this difference reached statistical significance (HR 3.9; 95% IC:1.5 -10.5; p <0.01).

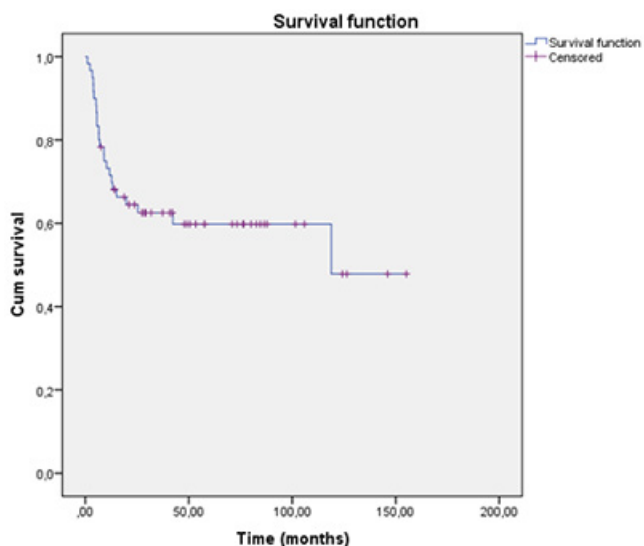


Figure 2. Kaplan-Meier disease free survival curve for LA-HNSCC patients.

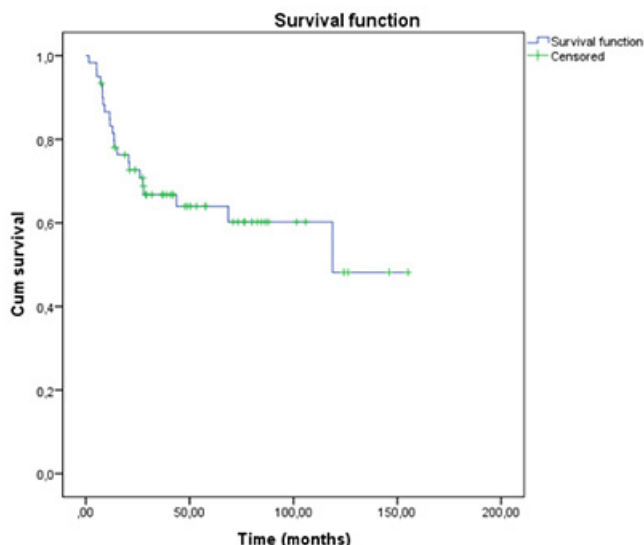


Figure 2. Kaplan-Meier disease free survival curve for LA-HNSCC patients.

Discussion

Definitive radiation combined with concurrent cisplatin or cetuximab is the current standard-of-care for LA-HNSCC based on several trials⁷⁻¹⁰ and several meta-analyses^{1,3,4,11}. The systemic component adds 5.5% to the absolute survival probability for this group of patients, bringing it to about 45-55% 5-year survival rate, depending on the clinical scenario (2). This Real World Evidence study reports long-term outcomes of 60 patients with LA-HNSCC treated, over many years, in a single-practice in Colombia - a middle-income country.

Some patients treated in the early 2000s were treated with alternating chemo-radiation; then, some patients, were treated with induction chemotherapy, followed by radiation or chemoradiation. Later, cetuximab became the preferred option for platinum ineligible patients. Not all patients in Colombia have access to cetuximab, or to even standard radiation therapy.

Only about half of the cohort had access to an acceptable global standard-of-care. With a 5-year DFS and OS of 59.8% and 64.0%, respectively, this report is in line with published data, if not better. The survival data is mature, and we can show that complete remission at month 42 probably means cure in this data-set.

We also show that combined modality therapy is highly toxic with rates of treatment modification and discontinuation in about 36% of the patients. Nevertheless, treatment-related mortality was low due to prompt access to hospitalization, intravenous fluids, and supportive care.

This is, to our knowledge, the first report on survival outcomes in patients with LA-HNSCC in Colombia. As such, this study shows that radiation therapy can be delivered with concurrent systemic therapy in a Real World scenario in Colombia.

This study has many limitations. First, it is retrospective in nature and many key variables were not adequately captured (of note, Human Papillomavirus status was not ascertained). The sample size is small, which tends to affect the calculation of the confidence intervals in some time-to-event variables. Some patients were

lost to follow-up, but the overall survival data is reliable since it is also supported by other sources. We avoided selection bias by including all patients meeting the inclusion criteria. Another limitation of the study is the lack of homogeneity in the treatments delivered. This was unavoidable since some treatment options only became available or standard of care after some of the subjects were already treated.

On the other hand, we consider that one of the strongest aspects of this report is the long follow-up of many patients in the cohort. Another pitfall of this study is the lack of stringent criteria for treatment allocation among the available options, for these were not recorded in the medical charts. Another limitation is that it can not provide specific grade 3 or 4 toxicity assessments. But, we speculate that toxicity must have been grade 3 or 4 when therapy had to be modified or discontinued. A generalizable.

Conclusion

Combined modality radiation therapy with systemic therapy can be delivered to patients with LA-HNSCC in Colombia achieving long-term survival in excess of 50%. DFS at month 42 was tantamount to cure in this data-set.

- **Acknowledgments:** We wish to acknowledge the Dirección Seccional de Salud de Antioquia, Dr. Carlos Simón Duque, MD and Dr. David Gómez, MD for providing survival data on patients lost to follow-up
- **Ethical considerations:** This study was approved by a Research Ethics Committee prior to its completion.
- **Conflicts of interest:** Doctor Lema has received honoraria for lectures by Merck, the manufacturers of Cetuximab. The other authors did not disclose any conflicts of interest for this paper.
- **Author contributions:**
- **Conception and design:** Mauricio Lema, Camila Lema, Beatriz E. Preciado
- **Administrative support:** Mauricio Lema.
- **Provision of study material or patients:** Mauricio Lema
- **Collection and assembly of data:** All.

- **Data analysis and interpretation:** Mauricio Lema, Camila Lema, Beatriz E.
- **Preciado Manuscript writing:** Mauricio Lema
- **Final approval of manuscript:** Mauricio Lema, Camila Lema, Beatriz E. Preciado
- **Accountable for all aspects of the work:** All.

References

1. Winkvist E, Agbassi C, Meyers BM, Yoo J, Chan KKW. Systemic therapy in the curative treatment of head and neck squamous cell cancer: a systematic review. *J Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2017;46(1):1–11. <https://doi.org/10.1186/s40463-017-0199-x>
2. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol.* 2010;11(1):21–8. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(09\)70311-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(09)70311-0)
3. Petrelli F, Coinu A, Riboldi V, Borgonovo K, Ghilardi M, Cabiddu M, et al. Concomitant platinum-based chemotherapy or cetuximab with radiotherapy for locally advanced head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis of published studies. *Oral Oncol.* 2014;50(11):1041–8. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2014.08.005>
4. Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, Bourredjem A, Baey C, Bourhis J PJM-CC group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol.* 2011;100(1):33–40. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.05.036>
5. Taberna M, Oliva M MR. Cetuximab-Containing Combinations in Locally Advanced and Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Front Oncol.* 2019;9(383). <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00383>
6. Merlano M, Vitale V, Rosso R, Benasso M, Corvò R, Cavallari M, et al. Treatment of Advanced Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck With Alternating Chemotherapy and Radiotherapy. *N Engl J Med.* 1992;326(16):1115–21. <https://doi.org/10.1056/nejm199210153271602>
7. Janoray G, Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Alfonsi M, Sire C, et al. Long-Term Results of a Multicenter Randomized Phase III Trial of Induction Chemotherapy With Cisplatin, 5-Fluorouracil, ± Docetaxel for Larynx Preservation. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(4):1–7. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv368>
8. Hitt R, López-Pousa A, Martínez-Trufero J, Escrig V, Carles J, Rizo A, et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(34):8636–45. <https://doi.org/10.1200/jco.2004.00.1990>
9. Hitt R, Grau JJ, López-Pousa A, Berrocal A, García-Girón C, Irigoyen A SJ, et al. A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. *Ann Oncol.* 2014;25(1):216–25. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt461>
10. Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, Alfonsi M, Baudoux A, Sire C, et al. Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: the TREMPILIN randomized phase II study. *J Clin Oncol.* 2013;31(7):853–9. <https://doi.org/10.1200/jco.2012.42.3988>
11. Bonner J, Giralt J, Harari P, Spencer S, Schulten J, Hossain A, et al. Cetuximab and Radiotherapy in Laryngeal Preservation for Cancers of the Larynx and Hypopharynx: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;142(9):842–9. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2016.1228>
12. Aykan NF. Objective response rate assessment in oncology: Current situation and future expectations. *World J Clin Oncol.* 2020;11(2):53–74. <https://doi.org/10.5306/wjco.v11.i2.53>

Supervivencia global y supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de ovario avanzado en la era del bevacizumab: experiencia en un centro oncológico de Medellín – Colombia.

Overall survival and progression-free survival in patients with advanced ovarian cancer in the bevacizumab era: Experience in an oncology center in Medellín – Colombia

» Mauricio Lema-Medina MD^{1*}
» Beatriz Preciado-Franco MD¹
» Diego Morán-Ortiz MD¹
» Mauricio Luján-Piedrahita MD¹
» Jorge Egurrola-Pedraza MD¹
» Camila Lema-Calidonio MD¹

¹ Clínica de Oncología Astorga, Medellín - Colombia.

Recibido el 08 de mayo de 2020; Aceptado el 10 de julio de 2020

Resumen

Objetivo: Describir los aspectos clínicos, la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) en una cohorte de pacientes con cáncer de ovario avanzado y establecer las diferencias entre las tratadas con quimioterapia con o sin bevacizumab en la Clínica de Oncología Astorga, Medellín.

Materiales y métodos: Estudio observacional de una cohorte retrospectiva de pacientes que recibieron tratamiento entre 2012 y 2018, con análisis de supervivencia. Se realizó estadística descriptiva Kaplan-Meier para la supervivencia general y por grupo, y se estimó el cociente de riesgo (HR).

Resultados: Se incluyeron 49 pacientes. La edad mediana fue 63 años (RIQ: 54-68), 29 (59 %) con histología serosa, 24 (49 %) en estadio IV, 35 (71 %) requirieron cirugía, con citorreducción primaria en 23 (66 % de las llevadas a cirugía). 24 (49 %) pacientes recibieron bevacizumab. La mediana de seguimiento fue de 24 meses, con 32 progresiones y 22 fallecimientos. Las medianas de SG en la cohorte total, con y sin bevacizumab fueron de 46 (IC95 %: 16-75), 37 (IC95 %: 21-53) y 61 (IC95 %: 15-106) meses, respectivamente. Las medianas de SLP en la cohorte total, con y sin bevacizumab fueron de 20 (IC95 %: 16-24), 18 (IC95 %: 13-23) y 36 (IC95 %: 13-59) meses, respectivamente. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para SG ($p=0.882$) y SLP ($p=0.312$).

* **Autor para correspondencia:** Mauricio Lema Medina. MD, Hemato oncólogo. Clínica de Oncología Astorga. Clínica SOMA.

Correo electrónico: mauriciolema@yahoo.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.77>

Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Artículo en Acceso Abierto. Licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Conclusiones: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas, al comparar los grupos de pacientes que recibieron quimioterapia con y sin bevacizumab en esta cohorte de pacientes con cáncer de ovario avanzado.

Palabras clave: Neoplasias ováricas; bevacizumab; supervivencia libre de progresión; análisis de supervivencia.

Abstract

Objective: Describe the clinical characteristics, progression-free survival (PFS), and overall survival (OS) in a cohort of patients with advanced ovarian cancer and establish the differences between those treated with chemotherapy with or without bevacizumab at Clínica de Oncología Astorga, Medellín.

Material and methods: We carried out an observational study of a retrospective cohort of patients who received treatment between 2012 and 2018. OS and PFS of the treatment subgroups were compared using Kaplan-Meier curves and the log-rank test; also, the hazard ratio (HR) was estimated.

Results: We evaluated 49 patients. The median age was 63 years (IQR: 54-68). Among the patients evaluated 29 (59%) had serous carcinoma, 24 (49%) in stage IV, 35 (71%) required surgery, primary cytoreductive surgery was performed in 23/35 patients (66%), and 24 (49%) patients received bevacizumab. Median follow-up was 24 months, 32 patients developed disease progression, and 22 patients died. Median OS was 46 (95% CI 16-75), 37 (95% CI 21-53), and 61 (95% CI 15-106) months in the total cohort, with and without bevacizumab, respectively. Median PFS was 20 (95% CI 16-24), 18 (95% CI 13-23), and 36 (95% CI 13-59) months in the total cohort, with and without bevacizumab, respectively. No statistically significant differences were observed in OS ($p = 0.882$) and PFS ($p = 0.312$) between the groups.

Conclusion: No statistically significant differences were observed when comparing groups of patients who received chemotherapy with and without bevacizumab in this cohort of patients with advanced ovarian cancer.

Keywords: Ovarian neoplasms; bevacizumab; progression-free survival; survival analysis

Introducción

El cáncer de ovario fue el más letal de los cánceres ginecológicos con 295.414 casos nuevos y 184.799 muertes por esta causa a nivel mundial, durante el 2018. En Colombia, el cáncer de ovario constituye la novena causa de muerte por cáncer en la mujer, con 2.414 casos nuevos por año y 1.252 muertes¹.

El tratamiento del cáncer de ovario en estadios tempranos es quirúrgico, seguido por quimioterapia adyuvante en pacientes de alto riesgo². Para efectos prácticos, las pacientes con carcinomatosis peritoneal primaria, carci-

noma de trompa de Falopio y ovario estadios III y IV se manejan como una sola entidad, que a partir de este momento se denomina cáncer de ovario avanzado³. La supervivencia de las pacientes con carcinoma de ovario avanzado está fuertemente determinada por la calidad de la citorreducción quirúrgica obtenida al momento del diagnóstico⁴, seguida por tratamiento sistémico basado en platino más paclitaxel⁵. Para las pacientes que no son candidatas a citorreducción primaria, se puede obtener citorreducción de intervalo luego de quimioterapia con los mismos agentes⁶.

En el año 2011 se publicaron dos estudios so-

bre la incorporación del Bevacizumab, un agente antiangiogénico, a la quimioterapia luego de cirugía en pacientes con alto riesgo de recaída⁷⁻⁹. En estos estudios se evidenció un incremento en la supervivencia libre progresión (SLP), y un posible incremento en la supervivencia global (SG) en pacientes con estadios más avanzados. Otros estudios han explorado el uso de bevacizumab en recaídas platino-sensibles^{10,11} o platino-resistentes¹², también con incremento en la SG.

Existe una controversia aún no resuelta sobre el mejor momento para administrar el bevacizumab en pacientes con carcinoma de ovario. Para algunos no se ha establecido en forma concluyente el beneficio en la supervivencia global con su uso posterior a la cirugía, lo cual se ha convertido en razón suficiente para postergar su administración a otras líneas. Para otros, el incremento en la SLP ha sido motivo suficiente para su incorporación, aún en primera línea⁸. En el país, se dispone de escasa literatura que describa los desenlaces de supervivencia en pacientes con cáncer de ovario avanzado.

Este es un estudio que tiene como objetivo describir los aspectos clínicos, la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) de una cohorte de pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario avanzado, y establecer las diferencias entre el grupo de pacientes que fueron tratadas con quimioterapia con o sin Bevacizumab en un centro oncológico en Medellín.

Materiales y métodos

Diseño del estudio

Estudio observacional de una cohorte retrospectiva de pacientes, con análisis de supervivencia, basado en “Real World Evidence” (RWE, por sus siglas en inglés, evidencia del mundo real).

Participantes

La población objetivo correspondió a pacientes con cáncer de ovario, carcinoma peritoneal primario y carcinoma de trompa de Falopio, en estadios avanzados (III, IV) o estadios tempranos (I, II) con recurrencia, que recibieron

quimioterapia en la institución entre enero de 2012 y diciembre de 2018. No se incluyeron las pacientes con tumores borderline, de células germinales, sarcomas o metastásicos a ovario.

La estadificación se basó en criterios imagenológicos y en los reportes de cirugía y patología postoperatorios. Todas las pacientes recibieron el tratamiento estándar, el cual consiste en una combinación de platino con taxanos como primera quimioterapia sistémica.

Se definieron como sensibles al platino, aquellas pacientes que presentaron recurrencia luego de seis meses de terminado el esquema de quimioterapia que contenía una sal de platino.

Variables

Como variable independiente se definió la exposición a Bevacizumab (a criterio del médico tratante) independientemente del momento y el tiempo de la administración (neoadyuvancia/adyuvancia/líneas siguientes de tratamiento). Las variables dependientes o desenlaces fueron la SG y SLP. La SG se definió como el tiempo en meses desde la fecha del diagnóstico por biopsia, hasta la fecha del último contacto o de muerte.

La SLP se definió como el tiempo en meses desde la fecha de inicio del primer tratamiento farmacológico, hasta la fecha de evidencia de progresión de la enfermedad o muerte. Las covariables fueron la edad, la escala ECOG, histología del tumor, estadio, tipo de cirugía citorreductiva y quimioterapia recibida.

Fuente de los datos/mediciones

La información de cada paciente se extrajo de la historia clínica electrónica de la institución (HiMedâ). Los datos fueron transferidos a una base de datos en Excelâ.

Sesgos

Se empleó un formulario de recolección de datos con todas las variables estandarizadas. Para controlar el sesgo de información, se verificaron los datos recolectados con los documentos fuente. Además, se llevaron a cabo los análisis de subgrupos por las covariables, para el control de la confusión.

Tamaño de muestra

Se llevó a cabo un muestreo por conveniencia de todas las pacientes atendidas en la institución, se incluyeron en el análisis aquellas que cumplieron con los criterios de elegibilidad.

Métodos estadísticos

Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas se expresaron en medianas y rangos intercuartílicos (RIQ). Posteriormente, se compararon las diferencias entre las covariables descritas teniendo en cuenta la exposición a la variable independiente. Las diferencias en la distribución de las variables cualitativas con valores mayores a 5 se compararon con la prueba Chi-cuadrado de Pearson, mientras que para los valores esperados menores a 5, se utilizó la prueba exacta de Fisher. Las variables cuantitativas se compararon por la prueba U de Mann-Whitney.

Para controlar el sesgo de información, las variables con más de un 20 % de subregistro se excluyeron del análisis. En caso de tener menos de un 20 % de subregistro, se realizó compensación por exclusión (cambio en n de la muestra).

La supervivencia se estimó por el método del producto límite o de Kaplan-Meier, estratificado por la variable independiente. Las diferencias observadas gráficamente se evaluaron con la prueba de rangos logarítmicos (log-rank test). Posteriormente, se estimó el cociente de riesgo (HR). Para todas las estimaciones se estableció un alfa de 0.05 y un intervalo del 95 % de confianza (IC95 %). Todos los análisis se realizaron en el programa estadístico SPSS versión 22.

Aspectos Éticos

El protocolo del estudio fue aprobado por un comité de ética independiente. No se requirió de consentimiento informado, al considerarse un estudio sin riesgo para las pacientes por ser un estudio retrospectivo, basado en revisión de historias clínicas. La confidencialidad fue garantizada con enmascaramiento de la identidad para todo el proceso de análisis.

El comité de ética autorizó el contacto telefónico con pacientes o familiares, para estable-

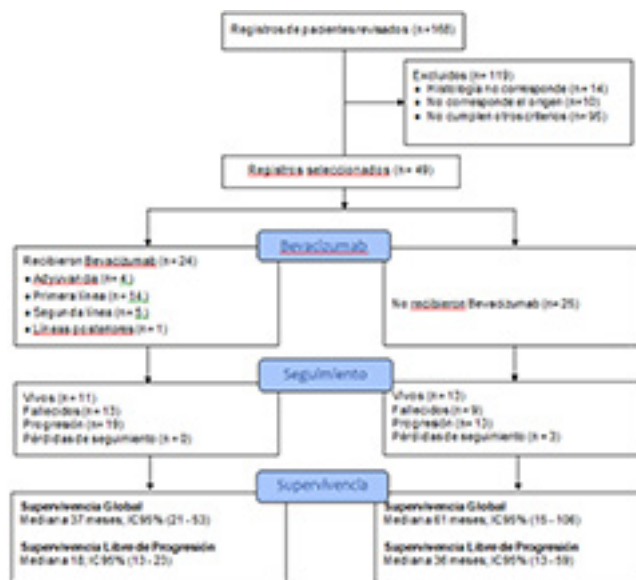


Figura 1. Flujograma de pacientes.

cer el estado vital en un grupo de pacientes perdidas de seguimiento.

Resultados

168 pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario, peritoneal primario o de trompa de Falopio fueron atendidas en la institución entre los años 2012 y 2018. 49 cumplieron los criterios de elegibilidad. El cierre del seguimiento de las pacientes fue en junio 30 de 2019, con mediana de seguimiento de 24 meses (RIQ 12-41). No se obtuvo información del estado vital de tres pacientes (6.12 %) (Figura 1)

Datos descriptivos

La edad mediana de las pacientes fue 63 años (RIQ 54-68). El tipo de histología más frecuente del tumor fue seroso en 29 (59.18 %) seguido de adenocarcinoma en 11 (22.45 %). Al momento del diagnóstico 24 (49 %) pacientes se encontraron en estadio IV. Respecto a la clasificación del desempeño de las pacientes al momento del diagnóstico, se encontró un subregistro mayor al 20 % de los datos por lo cual esta variable se excluyó del análisis. Fueron llevadas a cirugía 35 (71.43 %) pacientes. Se realizó citorreducción primaria a 23 de estas pacientes (65.71 %). Se realizó citorreducción completa en 9 (39.13 %) de ellas. A 12 (34.29 %) pacientes se realizó cirugía de intervalo, obteniéndose citorreducción

completa en 10 (84 %) de ellas. Una paciente que recibió tratamiento en primera línea fue llevada a cirugía después de presentar respuesta y se incluyó en el grupo de cirugía de intervalo.

En cinco pacientes no se pudo establecer la extensión de la citorreducción practicada (cuatro con citorreducción primaria y una con cirugía de intervalo). En cuanto al primer esquema de quimioterapia recibido por las pacientes, 13 (26.53 %) recibieron quimioterapia neoadyuvante (11 pacientes con citorreducción de intervalo, una paciente falleció antes de la citorreducción y otra rechazó el procedimiento); 14 pacientes (28.57 %) recibieron quimioterapia adyuvante y 22 pacientes (44.89 %) iniciaron con quimioterapia

Tabla 1. Distribución de las características de las pacientes con cáncer de ovario avanzado de acuerdo a la administración de bevacizumab, Clínica de Oncología Astorga.

	Total n=49	Con Bevacizumab n=24	Sin Bevacizumab n=25	p*
Características de las pacientes				
Edad – mediana (RIQ)	63 (54-69)	65 (54-69)	60 (54-69)	0,688*
Histología – n (%)				
Seroso	29 (59)	18 (75)	11 (44)	0,038*
Adenocarcinoma	11 (23)	4 (17)	7 (28)	
Endometroide	2 (4)	-	2 (8)	
Otros	4 (8)	-	4 (16)	
Sin información	3 (6)	2 (8)	1 (4)	
Diagnóstico – n (%)				
Cáncer de ovario	44 (90)	22 (92)	22 (88)	0,520*
Carcinoma peritoneal Primario	5 (10)	2 (8)	3 (12)	
Estadio clínico – n (%)				
II	2 (4)	-	2 (8)	0,616*
III	23 (47)	12 (50)	11 (44)	
IV	24 (49)	12 (50)	12 (48)	
Tratamientos Recibidos				
Cirugía - n (%)				
No establecido	1 (2)	-	1 (4)	0,581*
No	13 (27)	7 (29)	6 (24)	
Sí	35 (71)	17 (71)	18 (72)	
Citorreducción Primaria				
Completa	9 (39)	5 (42)	4 (36)	0,698*
Incompleta	10 (44)	6 (50)	4 (36)	
Sin Información	4 (17)	1 (8)	3 (28)	
Cirugía de Intervalo				
Completa	10 (84)	4 (80)	6 (86)	0,147*
Incompleta	1 (8)	1 (20)	-	
Sin Información	1 (8)	-	1 (14)	
Primer esquema de quimioterapia - n (%)				
Neoadyuvancia – n (%)	13 (27)	4 (17)	9 (36)	0,147*
Adyuvancia – n (%)	14 (28)	6 (25)	8 (32)	
Primera línea – n (%)	22 (45)	14 (58)	8 (32)	
Seguimiento				
Progresión – n (%)				
Sí	32 (65)	19 (79)	13 (52)	0,042*
No	17 (35)	5 (21)	12 (48)	
Estado vital – n (%)				
Muerto	22 (45)	13 (54)	9 (36)	0,144*
Vivo	24 (49)	11 (46)	13 (52)	
Pérdida de seguimiento	3 (6)	-	3 (12)	

Prueba U de Mann-Whitney. *Prueba exacta de Fisher. †Prueba Chi-cuadrado
Nota: se aproximaron los decimales al porcentaje más cercano

de primera línea.

En relación con el tratamiento, 33 pacientes recibieron una primera línea de tratamiento por enfermedad avanzada, para 22 pacientes fue el tratamiento inicial y para 11 pacientes fue por recaída. En cuanto a la sensibilidad al platino para primera línea esta fue del 54.54 % (6/11) y para segunda línea del 39 % (7/18). Recibieron tratamiento con bevacizumab 24 (49 %) pacientes, de estas el 50 % lo recibieron en el primer esquema de tratamiento recibido (4 en adyuvancia, y 8 en primera línea) y el 50 % más allá de la progresión.

Al comparar los grupos de pacientes que recibieron quimioterapia con o sin bevacizumab, no se observan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las características clínicas, supervivencia libre de progresión y supervivencia global. Los resultados se encuentran resumidos en la (Tabla 1)

Supervivencia Global (SG)

Al finalizar el seguimiento se presentaron 22 (44.9 %) muertes. La mediana de la SG para toda la población en estudio fue de 46 meses (IC95%: 16-75) (Figura 2). Las pacientes que recibieron quimioterapia sin bevacizumab presentaron una mediana de la SG de 61 meses (IC95 %: 15-106), mientras el grupo que recibió bevacizumab presentó una mediana de SG de 37 meses (IC95 %: 21-53). Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en-

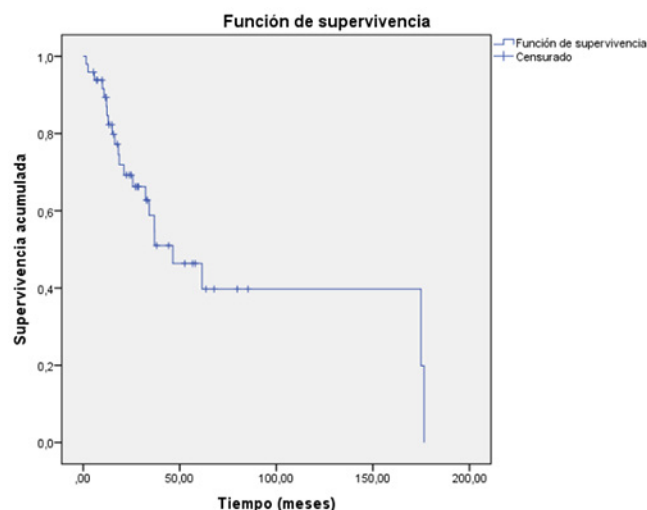


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global en pacientes con cáncer de ovario avanzado.

tre ambos grupos de tratamiento (log-rank test = 0.02; $p = 0.882$). (Figura 3).

Supervivencia Libre de Progresión (SLP)

Durante el seguimiento se presentaron 32 casos de progresión de la enfermedad (65.31 %). La mediana de la SLP fue de 20 meses (IC95 %: 16-24) (Figura 4). De acuerdo a los grupos según la administración de bevacizumab, se obtuvo una mediana de SLP de 36 meses (IC95 %: 13-59) y de 18 meses (IC95 %: 13-23) para las pacientes que no recibieron el esquema y las pacientes que sí lo recibieron, respectivamente. Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento (log-rank test = 1.02; $p = 0.312$) (Figura

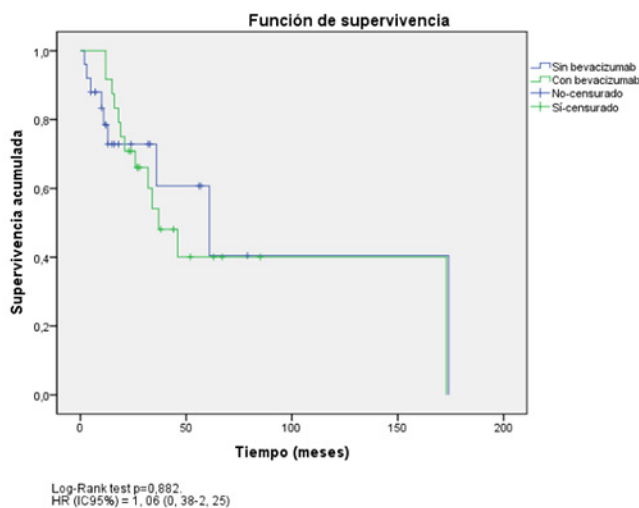


Figura 3. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global en respuesta al bevacizumab en pacientes con cáncer de ovario avanzado.

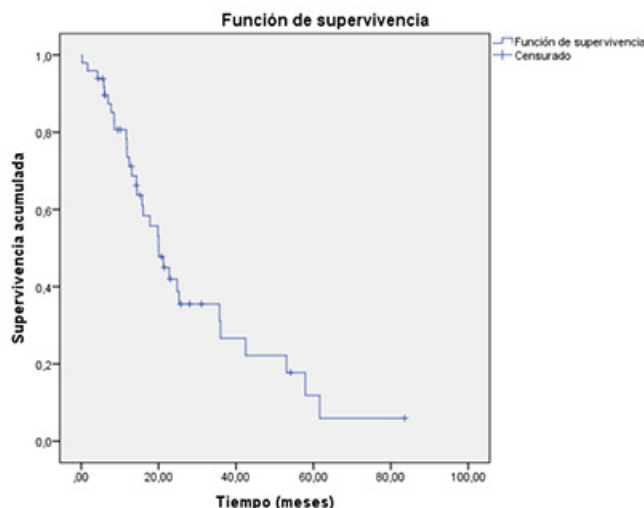


Figura 4. Curva de Kaplan-Meier para supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de ovario avanzado.

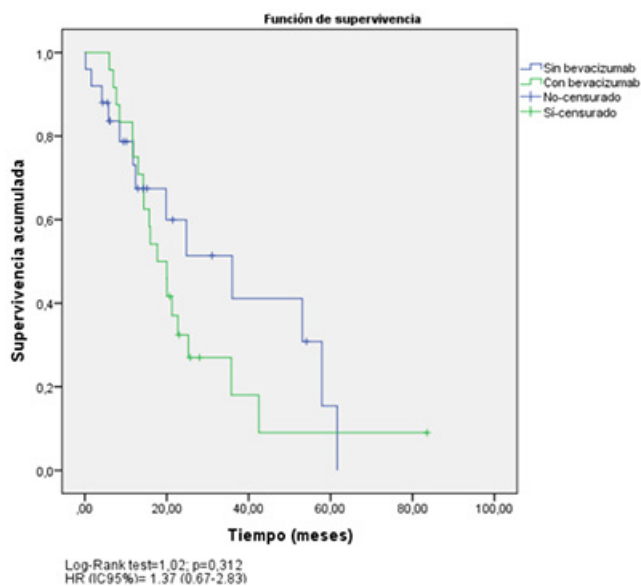


Figura 5. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión en respuesta al bevacizumab en pacientes con cáncer de ovario avanzado.

5).

A partir de las pacientes que recibieron neoadyuvancia, se comparó la SLP según el grupo de tratamiento. En el grupo de pacientes que no recibieron bevacizumab, se encontró que al final del seguimiento más del 50% de ellas no presentaron progresión (mediana no alcanzada). La mediana de la SLP para el grupo de pacientes que recibió bevacizumab fue de 12 meses (IC95%: 5-18). Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento (log-rank test = 0.58; $p = 0.45$).

Cociente de riesgo

No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de muerte o progresión de la enfermedad entre los grupos estudiados (Figuras 3 y 5).

Discusión

Este es un estudio de RWE de quimioterapia con o sin bevacizumab en pacientes con cáncer de ovario avanzado en un centro oncológico de Medellín, Colombia.

El meta-análisis de Wu y colaboradores demuestra que el bevacizumab combinado con quimioterapia, mejora significativamente la SLP y SG en pacientes con alto riesgo de progresión

y en pacientes con cáncer de ovario recurrente¹³. La SLP con bevacizumab varía según el escenario clínico. En el estudio AURELIA en pacientes con resistencia a platino, la mediana de SLP fue de 6.7 meses¹².

En cambio, en el subgrupo de alto riesgo del ICON7 se observó una SLP de 15.6 meses luego de citorreducción primaria⁷. De igual forma la SG varía según el escenario clínico desde una mediana de 16.6 meses en el AURELIA a una de 39.3 meses en el grupo de alto riesgo del ICON7. En el presente estudio de RWE se incluyeron pacientes en diferentes momentos de la historia natural de la enfermedad, y se encontraron medianas de SLP y SG de 20 meses y 46 meses, respectivamente.

Se considera que los resultados de estas medidas de tiempo a evento, no muestran diferencias sustanciales con los reportados en la literatura.

Conclusiones

En el presente estudio no se logró mostrar un incremento en la SLP ni en la SG en el grupo de pacientes que recibió bevacizumab. Como posible explicación, se especula que ambos grupos de pacientes no son homogéneos si se considera la baja tasa de progresión del grupo no-bevacizumab que recibieron quimioterapia neoadyuvante (en donde el bevacizumab no está indicado).

A diferencia del grupo bevacizumab en el que se incluyeron pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante, quienes sólo recibieron el biológico en algún momento después de la progresión (*Tabla 1*).

Se reconocen las siguientes limitaciones de este estudio: tamaño muestral bajo, tiempo de seguimiento corto, naturaleza retrospectiva del estudio, ausencia de estandarización del uso del bevacizumab en la institución, pérdida de seguimiento de algunas pacientes, y la ausencia de

información sobre aspectos como la citorreducción completa en aproximadamente el 10 % de las pacientes, así como la escala de desempeño al inicio de tratamiento en 22 % de las pacientes incluidas.

A pesar de las limitaciones descritas, se considera que este estudio aporta a la experiencia oncológica de pacientes con cáncer de ovario tratadas en Colombia, pues se describen desenlaces de supervivencia en el marco de la práctica usual del país. Los datos obtenidos no permiten concluir que el bevacizumab se asocia a prolongación de la supervivencia libre de progresión o de la supervivencia global de pacientes con cáncer de ovario avanzado incluidas en el estudio.


- **Agradecimientos:** Los autores agradecen al personal de la Unidad de Investigación de la Clínica de Oncología Astorga, por su colaboración en el desarrollo del estudio y la recolección de la información.
- **Aspectos Éticos:** El presente trabajo cumple con las normas de ética en investigación vigentes. De acuerdo con la Resolución 8430 de 1993, este estudio se clasifica en la categoría de investigación sin riesgo, dado que se empleó un método en el cual la información fue obtenida de fuentes secundarias y no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participaron en el estudio, entre los que se consideran la revisión de historias clínicas. En ese orden, no fue necesario por parte de los investigadores la obtención del consentimiento informado de las pacientes de quienes se obtuvieron los datos.
- **Fuente de Financiación:** El estudio fue realizado con recursos de la Clínica de Oncología Astorga, Medellín.
- **Conflictos de Interés:** Los autores manifiestan no presentar ningún conflicto de interés

Referencias

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2018;68(6):394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
2. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology. Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. 2018. p. 1–126.
3. Prat J. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynecol Obstet* [Internet]. 2014 Jan 1;124(1):1–5. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2013.10.001>
4. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr*. 1975; 42: 101-4. PMID: 1234624
5. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, et al. Cyclophosphamide and Cisplatin Compared with Paclitaxel and Cisplatin in Patients with Stage III and Stage IV Ovarian Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 1996 Jan 4;334(1):1–6. <https://doi.org/10.1056/nejm199601043340101>
6. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIC or IV Ovarian Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 Sep 1;363(10):943–53. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0908806>
7. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without Bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2015 Aug 1;16(8):928–36. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00086-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00086-8)
8. Tewari KS, Burger RA, Enserro D, Norquist BM, Swisher EM, Brady MF, et al. Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2019 Sep 37(26), 2317–2328. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01009>
9. Monk BJ, Huang HQ, Burger RA, Mannel RS, Homesley HD, Fowler J, et al. Patient reported outcomes of a randomized, placebo-controlled trial of Bevacizumab in the front-line treatment of ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2013 Mar 1;128(3):573–8. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.11.038>
10. Aghajanian C, Blank S V, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Chemotherapy With or Without Bevacizumab in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012 Apr 23;30(17):2039–45. <https://doi.org/10.1200/jco.2012.42.0505>
11. Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, Wang Y V, Husain A, Blank S V. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without Bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2015 Oct 1;139(1):10–6. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.08.004>
12. Bamias A, Gibbs E, Khoon Lee C, Davies L, Dimopoulos M, Zagouri F, et al. Bevacizumab with or after chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: exploratory analyses of the AURELIA trial. *Ann Oncol* [Internet]. 2017;28(8):1842–8. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx228>
13. Wu YS, Shui L, Shen D, Chen X. Bevacizumab combined with chemotherapy for ovarian cancer: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget* [Internet]. 2017;8(6):10703–13. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12926>

Supervivencia de mujeres jóvenes con cáncer de mama en el Instituto de Cancerología Las Américas entre 2007 y 2016.

Survival of young women with breast cancer in a colombian referral cancer center between 2007-2016

» María Montoya-Restrepo MD MSc¹ 
» Carlos Barceñas MD Esp² 
» Rodolfo Gómez-Wolf MD Esp¹ 
» Alicia Cock-Rada MD PhD¹ 
» Mileny Castaño-Vasquez¹
» Héctor García-García MD Esp¹ 

¹ Instituto de Cancerología (IDC) Las Américas auna, Medellín – Colombia.

² University of Texas MD Anderson Cancer Center.

Recibido el 15 de julio de 2020; Aceptado el 22 de agosto de 2020

Resumen

Antecedentes: La incidencia de Cáncer de Mama (CaMa) en jóvenes latinoamericanas es 20 %, en Colombia fluctúa entre 10 y 24 %. Su gravedad se atribuye al diagnóstico en estadios avanzados, mayor frecuencia de tumores triple negativo y HER2+.

Objetivo: Describir la supervivencia global (SG) de mujeres ≤ 40 años con CaMa infiltrante operadas en el Instituto de Cancerología Las Américas auna (Medellín-Colombia), entre 2007-2016.

Materiales y métodos: Estudio de seguimiento de una cohorte retrospectiva con datos del registro institucional. La supervivencia se calculó desde el diagnóstico hasta la fecha del último control médico o muerte. Se elaboraron curvas de supervivencia de Kaplan Meier y se compararon con log rank test.

Resultados: En el período se operaron 4.059 mujeres, de estas 390 (9.6 %) tenían ≤ 40 años, 365 pacientes cumplieron criterios de inclusión. Al diagnóstico 67 (18.3 %) estadio I, 152 (41.6%) estadio II, 140 (38.3%) estadio III y 6 (1.6%) estadio IV. Por subtipos moleculares hubo 87 (24.1 %) Luminal A, 152 (42.1 %) Luminal B HER2-, 72 (19.9 %) Luminal B HER2+, 17 (4.7 %) HER2- enriquecido y 33 (9.1 %) Triple Negativo. 24.4 % de pacientes fueron HER2-positivas. Tuvieron recaída loco-regional 34 (9.3 %) pacientes y 132 (36.2 %) desarrollaron metástasis a distancia. La mediana de seguimiento fue 60 meses (rango 8-142 meses) y la SG de 81.3% (IC95 %: 76.3-85.4). La SG de tumores triple negativo fue la más baja, 67.7% (IC95 %: 48-81.3).

Conclusiones: Se encontró mayor porcentaje de pacientes con cáncer Luminal B y HER2 positivo

* **Autor para correspondencia:** María Montoya-Restrepo. MD Esp. Oncología. Instituto de Cancerología IDC, Las Américas auna.

Correo electrónico: memontoya@idclasamericas.co

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.78>

Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Artículo en Acceso Abierto. Licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

a lo reportado en la literatura. La SG fue similar a las reportadas por otros estudios y menor en estadios avanzados y tumores triple negativo.

Palabras clave: Neoplasias de la mama; salud de la mujer; análisis de supervivencia; Colombia.

Abstract

Background. The incidence of breast cancer in young women in Latin America is about 20%, and in Colombia, it is around 10% to 24%. Its aggressive behavior is likely due to advance stages at diagnosis and a major frequency of triple negative and Her2-positive subtypes.

Objective. This study describes the overall survival (OS) of women ≤ 40 years old with infiltrating breast cancer that underwent breast surgery between 2007-2016 at the Institute de Cancerología Las Américas auna (Medellín-Colombia).

Materials and methods: This is a retrospective observational study. We performed a survival analysis using the Kaplan-Meier method and compared the survival curves using the Log-Rank test. We calculated OS from the date of diagnosis of breast cancer to the date of the last clinic visit or date of death. We compared our results to those reported by other countries in the literature.

Results. Of 4059 women who underwent breast surgery, 390 (9.6%) were ≤ 40 years-old, and 365 patients met inclusion criteria. At diagnosis 67 patients (18.3%) were stage I, 152 (41.6%) stage II, 140 (38.3%) stage III and 6 (1.6%) stage IV. According to the molecular intrinsic subtypes 87 (24.1%) were Luminal A, 152 (42.1%) Luminal B Her2-negative, 72 (19.9%) Luminal B Her2-positive, 17 (4.7%) Her2-enriched and 33 (9.1%) Triple Negative. Loco-regional relapse was seen in 34 patients (9.3%) and 132 (36.2%) developed systemic disease. The median OS time was 60 months (range: 8-142 months), with an OS of 81.3% (IC95%: 76.3-85.4). Patients who had Triple Negative disease had the lowest 5-year OS (67.7%, IC95%: 48-81.3).

Conclusions. Patient characteristics differ from what is reported in other countries, in the higher percentage of patients with Luminal B and Her2-positive tumors and the lower proportion of Triple Negative tumors. The OS according to the cancer staging and the molecular subtypes was similar to other countries.

Keywords: Breast neoplasms; women's health; survival analysis; Colombia

Introducción

La incidencia de cáncer de seno en mujeres jóvenes en Latinoamérica está alrededor del 20 %, y en Colombia oscila entre 10 y 24 %¹⁻³. No hay consenso acerca del punto de corte para definir qué es una paciente joven, la mayoría de artículos se refieren a mujeres con edad menor a 35 o 40 años⁴. Algunos autores definen mujer joven como aquella que es premenopáusica⁵.

La edad per se como factor pronóstico en cáncer de seno, es un hecho controvertido; su comportamiento agresivo podría deberse al

diagnóstico en estadios avanzados, una mayor frecuencia de tumores triple negativo y HER2 positivo^{6,7}. Las pacientes jóvenes son una población de especial interés, ya que en general reciben tratamientos más agresivos debido a su temprana edad y también tienen necesidades diferentes a las pacientes de mayor edad, ya que tienen necesidades a nivel de fertilidad y están en el auge de su carrera laboral.

En Colombia, no se conocen las características clínicas ni la supervivencia de las mujeres jóvenes con cáncer de seno. El objetivo de este estudio fue describir la supervivencia global

(SG) de mujeres con edad ≤ 40 años, con cáncer de seno infiltrante, llevadas a cirugía en el Instituto de Cancerología (IDC), entre el 2007 y el 2016.

Materiales y métodos

Este es un estudio observacional retrospectivo. Se revisaron las historias clínicas de mujeres con edad entre 18 y 40 años que recibieron manejo para cáncer de seno en el Instituto de Cancerología (IDC) Las Américas auna (Medellín-Colombia), con alguna de las siguientes terapias: radioterapia, cirugía, terapia hormonal o quimioterapia. Se excluyeron pacientes con segundos primarios (excepto cáncer de piel diferente al melanoma y la neoplasia cervical in situ) y quienes tuvieran historia clínica incompleta con menos del 25 % de los datos.

La clasificación de los subtipos moleculares fue realizada de acuerdo a cuatro biomarcadores usando inmunohistoquímica (ICH): los receptores hormonales de estrógeno (ER) y de progesterona (PR) se consideraron positivos si la tinción por IHC era $\geq 1\%$, el HER2- se consideró positivo si la ICH era de 3+ o FISH positivo (rango ≥ 2) siguiendo las guías de ASCO/CAP⁸. Los tumores fueron clasificados en los siguientes subgrupos: Luminal A: ER+ y/o PR+, HER2-negativo, ki-67 $<14\%$; Luminal B: ER+ y/o PR+, HER2-negativo, ki-67 $\geq 14\%$; Luminal B/HER2+: ER+ y/o PR+, HER2-positivo; HER2-enriquecido: ER and PR-negativo, HER2-positivo; Triple Negativo: ER, PR and HER2-negativo⁹.

Análisis estadístico

Se expresó como media y desviación estándar (DE) las variables cuantitativas, para las variables categóricas frecuencias absolutas y porcentajes, se realizaron los análisis de supervivencia usando el método de Kaplan-Meier y se midió el tiempo de supervivencia global desde la fecha del diagnóstico del cáncer, a la fecha de la última visita médica o la fecha de defunción. Los análisis estadísticos se realizaron usando STATA 12.0 (Stata Corp, TX, USA).

Resultados

Durante el periodo de estudio 4.059 pacientes

fueron operadas de cáncer de seno, de estas 390 (9.6 %) tenían edad ≤ 40 al momento del diagnóstico. Entre las mujeres jóvenes, 373 (95.6 %) tenían carcinoma infiltrante y 17 (4.4 %) tenían carcinoma in situ. 365 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, 8 fueron excluidas por no tener suficiente información en sus historias clínicas.

Las características clínicas y patológicas de las pacientes se encuentran en la *Tabla 1*. La edad promedio al diagnóstico fue de 35 años (DE 4.3), 328 (89.8%) pacientes tenían cáncer ductal, 25 (6.9 %) lobular o mixto, 187 (52.7 %) pacientes tenían tumor con grado histológico alto, 208 (57 %) tenían ki-67 elevado ($\geq 14\%$), 69 (18.9 %) invasión linfovascular y 6 (1.6 %) tenían cáncer de seno bilateral.

Con respecto al estadio al diagnóstico: 67 (18.3 %) pacientes eran estadio I, 152 (41.6 %) estadio II, 140 (38.3 %) estadio III y 6 (1.6 %) estadio IV (a pesar de no ser estándar, estas pacientes fueron llevadas a cirugía por su buena respuesta a la quimioterapia sistémica). Los subtipos histológicos estuvieron repartidos así: 87 (24.1 %) Luminal A, 152 (42.1 %) Luminal B HER2-negativo, 72 (19.9 %) Luminal B HER2-positivo, 17 (4.7 %) HER2-enriquecido, y 33 (9.1 %) Triple Negativo. Un total de 89 (24.4 %) pacientes fueron HER2-positivas.

La mayoría de pacientes recibieron terapia multimodal, incluyendo cirugía, radioterapia y quimioterapia neo o adyuvante. 40.3 % de las pacientes tuvieron cirugía conservadora, 59.7 % mastectomía, 58.2 % de las pacientes mastectomizadas fueron reconstruidas, y la gran mayoría de las reconstrucciones fueron hechas el día de la mastectomía (57.4 %).

A la mitad de las pacientes se les realizó ganglio centinela y de estas el 31.2 % tuvieron ganglios positivos. Fue realizado vaciamiento axilar a 225 (61.6 %) pacientes (*Tabla 1*).

El 90 % de las pacientes recibieron quimioterapia, la mayoría neoadyuvancia (58.9 %). La respuesta patológica completa (ypToyNo, incluido no in situ residual en ganglio ni mama) fue obtenida en el 19,2 % de las pacientes. El régimen de quimioterapia más utilizado fue la combinación de AC y taxanes (87.8 %), seguido de solo AC. El taxane más utilizado fue el paclitaxel. 303 (83 %)

Tabla 1. Características de los pacientes.

Característica	n=365 # (%)
Edad (DE)	35 (4,3)
Min-Max	20-40
Histología	
Ductal	328 (89,8)
Lobular y mixto	25 (6,9)
Otros*	12 (3,3)
Grado histológico n=355	
Grado 1 y 2	168 (47,3)
Grado 3	187 (52,7)
Tamaño tumoral (mm) n=346	
≤ 20	109 (31,5)
21-50	159 (46)
≥ 51	78 (22,5)
Estadio al diagnóstico	
Cáncer temprano (I-IIA)	154 (42,2)
Cáncer localmente avanzado (IIB – IIIC)	205 (56,2)
Metastásico (IV)	6 (1,6)
Receptores hormonales (ER y/o PR positivo)	
Positivos	314 (86,2)
Her 2 neu	
Positivo	89 (24,4)
Ki-67 %	
≥14	208 (57%)
Invasión linfovascular	
Positiva	69 (18,9)
Subtipos moleculares por IHC (n=361)	
Luminal A	87 (24,1)
Luminal B Her2 -	152 (42,1)
Luminal B Her2 +	72 (19,9)
Her2-enriquecido	17 (4,7)
Triple Negativo	33 (9,1)
Quimioterapia neo o adyuvante (n=336)	
Neoadyuvante	198 (58,9)
Adyuvante	138 (41,1)
Respuesta a la quimioterapia neoadyuvante	
Respuesta patológica completa	38 (19,2)
Tipo de cirugía	
Cuadrantectomía	147 (40,3)
Mastectomía	218 (59,7)
Vaciamiento axilar ≥ 10 ganglios (n=225)	
Compromiso positivo	140 (62,2)
Radioterapia	303 (83,0)

DE: desviación estándar, Min: mínimo, Max: máximo
*Otros subtipos: mucinoso, papilar, medular, tubular

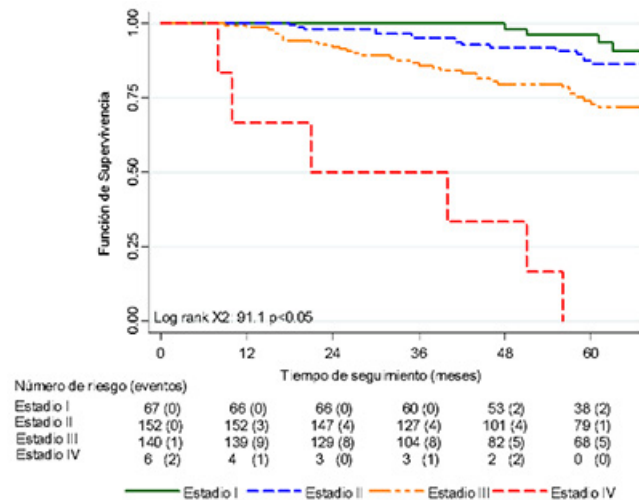
recibieron radioterapia. Todas las pacientes con receptor hormonal positivo recibieron tamoxifeno y 75 % de las pacientes HER-2 positivas recibieron trastuzumab.

Se le realizaron pruebas genéticas a 98 (26.8 %) de las pacientes, 5 fueron positivas para BRCA1 y 8 para BRCA2. La prueba genética más utilizada fue la de Myriad. De las pacientes BRCA 1 y BRCA 2 mutadas, 8 fueron llevadas a mastectomía contralateral de reducción del riesgo, 2 están siendo seguidas con imágenes de seno y dos pacientes progresaron.

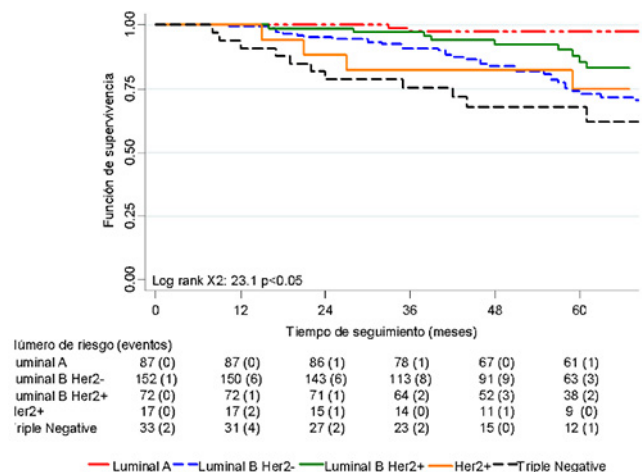
En 2 pacientes no se cuenta con la información de su desenlace 34 (9.3 %) de las pacientes tuvieron recaída loco-regional y 132 (36.1 %)

desarrollaron metástasis a distancia. El sitio más común de metástasis fue el hueso, seguido de pulmón. 20 % de las pacientes desarrollaron metástasis a SNC en algún momento de su enfermedad.

La mediana de seguimiento estuvo en 60 meses, la supervivencia global a cinco años fue del 81.3% (IC95 %: 76.3-85.4). La supervivencia global a cinco años de acuerdo al estadio fue: estadio I de 96.2%, estadio II 86.4%, y estadio III 73% ($p < 0.05$) (Figura 1).

**Figura 1.** Supervivencia global de acuerdo al estadio.

La supervivencia global a cinco años de acuerdo a los subtipos histológicos: Luminal A 97.4 % (IC95%: 90.3-99.3), Luminal B HER2-negativo 72.8 % (IC95 %: 73.3-80.3), Luminal B HER2- positivo 85.5 % (IC95 %: 72.7-92.6), HER2-enriquecido 74.8 % (IC95 %: 45.6-89.8) y Triple Negativo 67.7 % (IC95 %: 47.9-81.3) (Figura 2).

**Figura 2.** Supervivencia global de acuerdo a los subtipos moleculares por inmunohistoquímica.

La mediana de tiempo o supervivencia libre de recaída (SLE) fue de 54 meses, con una SLE a cinco años de 73.7 % (IC95 %: 68.5-78.3). La SLE a cinco años según el estadio fue: estadio I 86.7 %, estadio II 75.1 %, y estadio III 93.1 % ($p < 0.05$). La SLE de acuerdo a los subtipos histológicos: Luminal A 89.2 % (IC95 %: 79.5-94.4), Luminal B-HER2-negativo 68.8 % (IC95 %: 59.9-76.2), Luminal B-HER2-positivo 73.2 % (IC95 %: 60.1-82.6), HER2-enriquecido 52.3 % (IC95 %: 26.7-72.6) y triple negativo 67.6 % (IC95 %: 47.9-81.1)

Discusión

En este estudio se documenta la historia natural de una cohorte de mujeres jóvenes con cáncer de seno, que recibieron tratamiento en un instituto oncológico de Colombia.

8 % de las pacientes tenían edad menor o igual a 40 años, lo cual es similar al porcentaje descrito en dos ciudades colombianas, Bucaramanga (11.6 %) y Cali (10.3 %) ³, pero representa una frecuencia menor comparada con otros países latinoamericanos (20%)^{1,3}, esto pudiera ser explicado por las diferencias raciales observadas en Latinoamérica y sería de interés futuro para investigación.

Con respecto a las características patológicas del tumor, hay una diferencia importante entre las pacientes colombianas y las mexicanas. Comparado con México, las pacientes colombianas tuvieron un mayor porcentaje de grado histológico alto (52 % vs. 26 %) y un menor porcentaje de invasión linfovascular (18 % vs. 29 %) ¹⁰.

La distribución del cáncer con respecto a los subtipos moleculares fue diferente a la hallada en otros países latinoamericanos. Se observó un mayor porcentaje de pacientes con cáncer subtipo Luminal B, comparado con tipo Luminal A, y una mayor proporción de pacientes HER2-positivas; el porcentaje de triple negativo fue menor ^{1,8}.

El alto porcentaje de pacientes Luminal B con respecto al Luminal A fue observado en otro estudio realizado en el IDC realizado en mujeres adultas ¹¹. Países como Estados Unidos, México, Costa Rica y Perú, han descrito un porcentaje similar de tumores HER2 positivos, con una frecuencia de alrededor del 16% ^{7, 10, 12, 13}.

En el momento del diagnóstico la mayoría de pacientes estaban en estadios II y III, esta distribución es similar a la reportada en el resto de Latinoamérica ^{1,14}. La alta incidencia de tumores en estadio III puede ser un reflejo de los problemas de acceso al sistema de salud de nuestro país, como lo menciona Piñeros en su estudio ¹⁵.

El compromiso metastásico es similar al de mujeres de edad más avanzada, siendo más común el óseo. Es importante resaltar que encontramos compromiso de SNC en algún momento de la enfermedad en un 20 % de las pacientes ¹⁶.

El hecho de que a la mayoría de las pacientes se les realizara mastectomía, podría ser explicado por la creencia de algunos cirujanos sobre una mayor tasa de recaídas locales en mujeres jóvenes ¹⁷. La edad no debería ser el único factor tomado en cuenta para tomar la decisión sobre el tipo de cirugía a realizar en estas pacientes. Se debe mirar el subtipo histológico, el estadio, los antecedentes familiares y las comorbilidades de la paciente ^{18,19}.

No se encontraron diferencias con respecto al tipo de quimioterapia recibido por las pacientes, con lo descrito en la literatura; la mayoría recibieron tanto antraciclinas como taxanes ^{5,20}. Con respecto a la hormonoterapia, todas las pacientes con tumores receptor hormonal positivo, recibieron tamoxifeno en adyuvancia. El bloqueo dual con inhibidores de GNRH no es una práctica común en la institución.

La supervivencia global a cinco años fue la esperada, de acuerdo a la revisión de la literatura (81.3 %). La SG de acuerdo a los estadios tumorales, fue similar a la reportada en el Reino Unido y en Estados Unidos ^{21,22}.

Aunque la incidencia de cáncer de seno en mujeres jóvenes de Colombia no es tan alta como en otros países latinoamericanos, debería ser considerada un problema de salud pública debido al impacto social que viven estas mujeres, ya que muchas son madres cabeza de familia ²³. Sería ideal contar con estrategias de tamizaje para mujeres menores de 40 años, ya que ni la mamografía ni la resonancia magnética (si la paciente tiene factores genéticos) están disponibles o no tienen cobertura para mujeres de esta edad, en el sistema de salud colombiano actual.

La baja frecuencia de la realización de pruebas genéticas, a pesar de que se tiene disponible un servicio de consejería genética desde el 2014, se debe a problemas de cubrimiento en salud. Ha sido un reto hacer entender a las aseguradoras la importancia de un resultado genético positivo, no solo para determinar el tipo de terapia que recibe la paciente (cirugía y radioterapia), sino también para evaluar el riesgo de sus familias.

Conclusión

La principal limitación de este estudio fue la inclusión solo de pacientes que fueron llevadas a cirugía, por lo tanto, el porcentaje de pacientes con cáncer estadio IV de novo no pudo ser reportado.

Se encontró un mayor porcentaje de pacientes con cáncer Luminal B y HER2 positivo, al igual que lo reportado en la literatura. La SG fue similar a las reportadas por otros estudios y fue menor en estadios avanzados y tumores triple negativo.

- **Aspectos éticos:** los autores declaran que se ajusta a la Resolución 8430 de 1993, la ejecución del estudio fue aprobado y vigilado por el Comité de Ética Independiente del IDC Las Américas auna, el cual cumple con las normas de buenas prácticas clínicas en todas sus actividades.
- **Fuente de financiación:** los autores declaran que esta investigación no ha recibido becas específicas de agencias del sector público, sector comercial o sin ánimo de lucro.
- **Conflicto de interés:** los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Referencias

1. Villarreal C, Aguila C, Magallanes MC, Mohar A, Bargalló E, Meneses A, et al. Breast Cancer in young women in Latin America: an unmet, growing burden. *The Oncologist* [Internet] 2013; 18:26-34. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0321>
2. Partridge AH, Ruddy KJ, Kennedy J, Winer EP. Model Program to improve care for a unique cancer population: young women with Breast Cancer. *J Oncol Pract* [Internet] 2012;8(5):e105-10. <https://dx.doi.org/10.1200%2FJOP.2011.000501>
3. Uribe C, Serrano M, Montañez G. Incidencia de cáncer de mama en mujeres menores de 40 años en el área metropolitana de Bucaramanga. *Med UNAB* [Internet] 2019;13(2):17-20. <https://bit.ly/3mrLYGp>
4. Bleyer A, O'Leary M, Barr R, Ries LAG (eds.). *Cancer epidemiology in older adolescents and young adults 15 to 29 years of Age, including SEER incidence and survival: 1975-2000*. National Cancer Institute, NIH Pub. No. 06-5767. Bethesda, MD 2006.
5. Ribnikar D, Ratosa I, Perhavec A, Amir E. General Overview and treatment recommendations for young women with Breast Cancer. *Rev Inves Clin* [Internet] 2017; 69:77-93. <https://doi.org/10.24875/ric.17002175>
6. Han W, Kim SW, Park AI, Kang D, Kim S-W, Youn Y-K, et al. Young age: an independent risk factor for disease-free survival in women with operable breast cancer. *BMC Cancer* [Internet] 2004; 4:82. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-4-82>
7. Murphy, B, Day, C, Hoskin, T, Habermann, E, Boughey J. Adolescents and young adults with breast cancer have more aggressive disease and treatment than patients in their forties. *Ann Surg Oncol* [Internet] 2019; Nov;26(12):3920-3930. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07653-9>
8. Wolff AC, Hammond MEH, Allison K, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologist Clinical Practice Guidelines focused update. *Arch Pathol Lab Med* [Internet] 2018;142(11):1362-1364. <https://doi.org/10.1200/jco.2018.77.8738>
9. Park S, Koo JS, Kim MS, Park HS, Lee JS, Lee JS, et al. Characteristics and outcomes according to molecular subtypes of breast cancer as classified by a panel of four biomarkers using immunohistochemistry. *Breast* [Internet] 2012; 21(1):50-7. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2011.07.008>
10. Robles J, Ruvalcaba E, Maffuz A, Rodríguez S. Breast cancer in Mexican women under 40. *Ginecol Obstet Mex* 2011;79(8): 482-8. PMID: 21966845
11. Gómez R, Ossa CA, Montoya ME, Echeverri C, Án-

- gel G, Ascuntar J, et al. Impact of inmunohistochemistry-based molecular subtype on chemosensitivity and survival in Hispanic breast cancer patients following neoadjuvant chemotherapy. *Ecancermedicallscience* [Internet] 2015; 9: 562. <https://dx.doi.org/10.33322Fecancer.2015.562>
12. Quirós JL, Arce IS, Ramírez B. Cáncer de mama en mujeres jóvenes características clínicas y patológicas. *Rev Med Univ Costa Rica* [Internet] 2006;4(2):54-64. <https://doi.org/10.15517/rmu.v4i2.7881>
 13. Vallejos C, Gómez HL, Abugattas JE, Marcelo MJ, Doimi FF, Neciosup SP, et al. Clinicopathologic, molecular subtype, and survival prognostic features in premenopausal breast cancer patients by age at diagnosis. *ASCO Meeting Abstracts* [Internet] 2010;28(suppl 15):653. https://doi.org/10.1200/jco.2010.28.15_suppl.653
 14. Assi HA, Khoury KE, Dbouk H, Khalil LE, Mouhieddine TH, El Saghir NS. Epidemiology and prognosis of breast cancer in young women. *J Thorac Dis* [Internet] 2013;5(Suppl 1): S2-8. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2013.05.24>
 15. Piñeros M, Sánchez R, Perry F, García OA, Ocampo R, Cendales R. Demoras en el diagnóstico y tratamiento de mujeres con cáncer de mama en Bogotá, Colombia. *Salud Pública México* [Internet] 2011;53(6):478-85. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=10621567003>
 16. Johnson RH, Chien FL, Bleyer A. Incidence of Breast Cancer with distant involvement among women in the United States, 1976 to 2009. *JAMA* [Internet] 2013;309(8):800-5. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.776>
 17. Paluch S, Pagani O, Partridge AH, Bar-Meir E, Fallowfield L, Fenlon D, et al. Second International Consensus Guidelines for Breast Cancer in young women (BCY2). *The Breast* [Internet] 2016; 26:87-99. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2015.12.010>
 18. Cardoso F, Loibl S, Pagani O, Graziottin A, Panizza P, Martincich L, et al. The European Society of Breast Cancer Specialists Recommendations for the Management of Young Women with Breast Cancer. *Eur J Cancer* [Internet] 2012;48(18):3355-77. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.10.004>
 19. Paluch S, Pagani O, Partridge AH, Abulkhair O, Cardoso M-J, Dent RA, et al. ESO-ESMO 3rd International Consensus Guidelines for Breast Cancer in Young Women (BCY3). *The Breast* [Internet] 2017; 35:203-17. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2017.07.017>
 20. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol* [Internet] 2018;19(1):27-39. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30777-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30777-5)
 21. Xiong Q, Valero V, Kau V, Kau SW, Taylor S, Smith TL, et al. Female patients with breast carcinoma age 30 years and younger have a poor prognosis: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer* [Internet] 2001;92(10):2523-8. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20011115\)92:10%3C2523::aid-cnrc1603%3E3.0.co;2-6](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20011115)92:10%3C2523::aid-cnrc1603%3E3.0.co;2-6)
 22. Nixon, A, Neuberg, D, Daniel, H, Gelman, R. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* [Internet] 1994;12(5):888-94. <https://doi.org/10.1200/jco.1994.12.5.888>
 23. Romero, J, Angarita, M, Burbano, R. Tamizaje del cáncer de seno de acuerdo a la experiencia médica. *Rev Colomb Cirugía* 2014;18(1).

Caracterización clínico patológica y hallazgos microbiológicos de la neutropenia febril en pacientes oncohematológicos en una clínica privada en la ciudad de Montería – Colombia

Clinicopathological characterization and microbiological findings of febrile neutropenia in oncohematological patients

» José Fernando Lobatón¹* MD Esp
» Manuel Enrique González¹ MD Esp
» Sandra Eugenia Aruachán¹ MD MCs
» Luis Alfredo Meza¹ MD Esp
» Mara García¹ MD Esp
» Diana Patricia Borré¹ MD Esp
» Alicia Paz Maza¹ MD
» Rosangela Ramírez¹ MD Esp
» Jean Carlos Pinto¹ MD Esp
» Ernesto Rocha¹ MD Esp.

¹ Instituto Médico de Alta Tecnología, Montería – Colombia.

Recibido el 13 de agosto de 2020; Aceptado el 09 de septiembre de 2020

Resumen

Antecedentes: La neutropenia febril es una complicación frecuente en pacientes oncológicos que reciben quimioterapia. Se estima que el 50 % de los pacientes con neoplasias sólidas y más del 80 % con neoplasias hematológicas desarrollan neutropenia y fiebre en algún momento de su evolución.

Objetivo: Identificar las características clínico-patológicas, establecer los focos infecciosos y determinar el perfil microbiológico en los pacientes oncológicos que presentaron neutropenia febril, como complicación posquimioterapia y/o de terapias blanco en el Instituto Médico de Alta Tecnología (IMAT) de la ciudad de Montería – Colombia, entre junio de 2014 y junio de 2016.

Materiales y métodos: Estudio de tipo descriptivo en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de neoplasia hematológica o tumor sólido maligno, que presentaron neutropenia febril entre junio de 2014 y junio de 2016, que cumplieran con los criterios de inclusión. El análisis de la información se realizó con el software R versión 3.5.1.

Resultados: Se documentaron 76 casos de neutropenia febril. La edad promedio fue de 43 años y el 55 % de los pacientes era de sexo masculino. El 84.2 % de los casos se presentó en pacientes con neoplasias hematológicas, siendo las leucemias agudas las de mayor prevalencia. En el 68 % se determinó el foco infeccioso; las infecciones del tracto respiratorio fueron el foco infeccioso clínico pre-

* **Autor para correspondencia:** Jose Fernando Lobatón Ramírez. MD, Internista, Hemato Oncólogo. Instituto Médico de Alta Tecnología. **Correo electrónico:** lobatonjf@yahoo.es
Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.79>
Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Artículo en Acceso Abierto. Licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

dominante (21 %). Los bacilos Gram negativos fueron los gérmenes más frecuentemente aislados.

Conclusión: Las infecciones del tracto respiratorio fueron el foco infeccioso predominante en los pacientes con neutropenia febril. Los bacilos Gram negativos fueron los principales microorganismos responsables. La tasa de mortalidad relacionada con neutropenia febril fue del 14 %, resultados similares a lo descrito en la población colombiana y a nivel mundial.

Palabras claves: Neutropenia; microbiología; quimioterapia; mortalidad.

Abstract

Background: Febrile neutropenia is a frequent complication in cancer patients receiving chemotherapy. It is estimated that 50% of patients with solid malignancies and more than 80% with hematologic malignancies develop neutropenia and fever at some point in their evolution.

Objective: To identify the clinical-pathological characteristics, establish the infectious foci, determine the microbiological profile in oncological patients who present with febrile neutropenia as a post-chemotherapy complication and / or target therapies at the Instituto Medico de Alta Tecnología (IMAT) in the city of Montería - Colombia between June 2014 to June 2016.

Material and methods: This is a descriptive study; The study population corresponds to patients over 18 years of age with a diagnosis of hematological malignancy or solid malignant tumor presenting with febrile neutropenia between June 2014 and June 2016, who meet the inclusion criteria. Statistical analysis: the analysis of the information was carried out in software R version 3.5.1).

Results: 76 cases of febrile neutropenia were documented. The average age was 43 years and 55% of the patients were male. 84.2% of cases occurred in patients with hematologic malignancies, acute leukemias being the most prevalent. Infectious focus was determined in 68%, respiratory tract infections was the predominant clinical infectious focus (21%). Gram negative bacilli were the most frequently isolated germs.

Conclusion: In this series, respiratory tract infections were the predominant infectious focus in patients with febrile neutropenia. Gram negative bacilli, the main responsible microorganisms. The mortality rate related to febrile neutropenia was 14%, results similar to those described in the Colombian population and worldwide.

Keywords: Neutropenia; microbiology; chemotherapy; mortality.

Introducción

La neutropenia febril es una complicación frecuente en pacientes oncológicos que reciben quimioterapia. Se estima que el 50 % de los pacientes con neoplasias sólidas y más del 80 % con neoplasias hematológicas desarrollan neutropenia y fiebre en algún momento de su evolución¹. La neutropenia febril se define como la temperatura corporal mayor de 38 °C sostenida

por más de una hora o mayor que 38.3 °C en una sola toma, asociada a un recuento de neutrófilos absolutos <500 o <1000 con tendencia a disminuir en las siguientes 48 horas por debajo de 500^{1,2}.

Con el aumento en la detección temprana de neoplasias por los programas de prevención y promoción de la salud y el inicio de protocolos de quimioterapia, ha aumentado la prevalencia de la neutropenia febril, con una mortalidad va-

riable entre el 5 y el 40 %, según la Asociación Multinacional de Cuidado de Soporte en Cáncer (MASCC)³.

La neutropenia febril es considerada como una urgencia infectológica y oncológica, en la que un tratamiento inicial puede cambiar el pronóstico del paciente. El manejo apropiado implica contar con definiciones precisas y consensuadas: un protocolo de manejo propio de cada institución, con procesos definidos y eficientes que aseguren que el paciente va a ser reconocido precozmente, estudiado en forma apropiada; y un tratamiento inicial que va a ser iniciado rápidamente, idealmente entre los 30-60 minutos de identificada la situación. La selección de la terapia empírica para pacientes con neutropenia febril suele apoyarse en las guías internacionales y en los patrones de resistencia a antibióticos locales⁴.

El perfil epidemiológico de las infecciones asociadas a neutropenia febril ha variado a través del tiempo. Al principio del desarrollo de la quimioterapia citotóxica, entre los años 1960 y 1970, predominaron los patógenos Gram negativos (60-70 %).

Luego, durante las décadas de 1980 y 1990, los cocos Gram positivos se hicieron más comunes (55-70 %) debido al aumento en el uso de catéter venoso central que permitían la colonización y entrada de la flora cutánea. A partir de la mitad de la primera década del siglo XXI, nuevamente existe un predominio de bacilos Gram negativos. En un estudio realizado en el periodo 2004-2005 se observó una prevalencia del 61.9 % y del 38.1 % para bacilos Gram negativos y cocos Gram positivos respectivamente⁵.

Algunas infecciones asociadas a neutropenia febril son causadas por hongos. Sin embargo, las infecciones micóticas son raramente identificadas como causa de fiebre en la primera semana; pueden ser la etiología en pacientes con neutropenia prolongada y profunda en más del 20 %. Se incluyen especies de *Candida*, *Aspergillus* y *Fusarium*⁵.

La herramienta más útil para predecir complicaciones en neutropenia febril es el puntaje de MASCC, derivado de estudios multicéntricos, que se basan en antecedentes del paciente y hallazgos de la historia clínica, con un buen rendi-

miento para predecir complicaciones. Los resultados superiores a 21 indican un bajo riesgo en los pacientes, con valores predictivos positivos del 91 % y negativos del 36 %. Con este umbral, la sensibilidad es del 71 % y la especificidad del 6 %. La mortalidad de los pacientes con neutropenia febril de acuerdo a este índice pronóstico es del 3 % si la puntuación es mayor a 21, y del 36 % si la puntuación es menor de 15^{1,6}.

Los pacientes con neutropenia febril no presentan los síntomas usuales de infección localizada o sistémica que refieren los pacientes inmunocompetentes. La fiebre es a veces el único indicador del desarrollo de una infección y hasta el 50 % de los pacientes con neutropenia febril se recuperan satisfactoriamente, sin que se encuentre un foco infeccioso aparente, ya sea por características clínicas, radiológicas o microbiológicas, con la terapia antimicrobiana empírica^{1,7}.

Los pacientes con neutropenia febril considerados de alto riesgo según el puntaje de MASCC o con características de alto riesgo, deben ser hospitalizados para inicio de antibioticoterapia empírica. La monoterapia con un betalactámico con acción frente a *Pseudomonas* (Cefepime), un carbapenémico (Meropenem, Imipenen/cilastatina) o piperacilina tazobactam, son la primera línea recomendada de acuerdo a las directrices nacionales e internacionales. La adición de un antibiótico glucopéptido (Vancomicina) se indica en casos de mucositis severa, inestabilidad hemodinámica, neumonía documentada radiológicamente, infección relacionada con el catéter, infección de piel y tejidos blandos, colonización por MRSA, enterococos resistentes a Vancomicina (VRE) o *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina.

La terapia empírica puede ser modificada a las 72 horas con los resultados de cultivos, indicando la utilización de Vancomicina, linezolid o daptomicina, en caso de cultivo positivo para MRSA o Linezolid o daptomicina para VRE y carbapenémicos para bacterias Gram negativas productoras de betalactamasa de espectro extendido (ESBL). Finalmente, ante cultivo positivo para organismos productores de carbapenemasas, incluyendo *Klebsiella pneumoniae* (KPC), considerar Polimixina-Colistina, Tigeci-

clina o inhibidores de betalactamasas de última generación como ceftazidima/avibactam, aztreonam avibactam, meropenem varboctam y aztreonam relebactam^{2,3,8}.

Si no hay respuesta a la modificación de la terapia, se debe examinar y repetir estudios de imágenes: tomografía axial computarizada (TAC) o resonancia nuclear magnética (RNM), para determinar nueva infección o progresión de la infección. Además de revisar la cobertura antimicrobiana, dosis y espectro, se debe considerar la adición de la terapia antifúngica empírica en aquellos pacientes con neutropenia prolongada y persistencia de fiebre luego de 96 horas de antibioticoterapia de amplio espectro.

La terapia profiláctica con factores estimulantes de colonias de granulocitos, debe ser usada si el paciente tiene un riesgo anticipado de neutropenia > 20 %. La Sociedad Americana de Oncología (ASCO), la sociedad española de oncología médica (SEOM) y el National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomiendan el uso rutinario de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) en pacientes de alto riesgo. Definen el alto riesgo cuando la probabilidad de neutropenia es ≥ 20 %.

El NCCN define bajo riesgo cuando la probabilidad de neutropenia febril es ≤ 10 %. En estas situaciones, no se recomienda el empleo de factores estimulantes de colonias. En regímenes con riesgo intermedio, entendiendo por tal un riesgo de complicaciones neutropénicas entre un 10 % y 20 %, se considera su uso como decisión individualizada al evaluar los factores de riesgo del paciente que puedan, a su vez, aumentar el riesgo de neutropenia febril⁹.

El propósito de este estudio fue establecer el perfil epidemiológico y microbiológico de la neutropenia febril en pacientes con neoplasias hematológicas y tumores sólidos malignos, que fueron atendidos en el Instituto Médico de Alta Tecnología Oncomédica S.A. en la ciudad de Montería – Colombia entre junio de 2014 y junio de 2016, el cual es centro de referencia para estas patologías en los departamentos de Córdoba y Sucre.

Materiales y métodos

Estudio descriptivo transversal retrospectivo. Se incluyeron pacientes ≥ 18 años de edad con diagnóstico de enfermedad neoplásica maligna sólida o hematológica que consultaron en el IMAT en la ciudad de Montería – Colombia entre junio de 2014 y junio de 2016, con diagnóstico de neutropenia febril de acuerdo a las definiciones de la guía de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas y en tratamiento sistémico con quimioterapia o terapias blanco en las últimas tres semanas, previo a presentación de neutropenia febril. Se excluyeron sujetos con antecedentes de enfermedad del tejido conectivo, neutropenia asociada a infección por VIH, neutropenias sin patología hemato oncológicas, neutropenia inducida por fármacos, antecedente de aplasia medular y diagnóstico previo de mieloptisis.

La fuente de información fue la historia clínica sistematizada del IMAT entre junio de 2014 y junio de 2016, consultando reportes de laboratorios y resultados de estudios imagenológicos. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, sin presencia de criterios de exclusión. Posteriormente, a través del programa de laboratorio clínico sistematizado se verificaron los resultados de los paraclínicos y específicamente de los hemocultivos.

Para el análisis estadístico se elaboró una matriz en Excel donde se consignaron las variables de estudio y una vez finalizada la recolección de la información, se exportó al programa estadístico Epi-Info versión 7.0. Se hizo el cálculo de medidas estadísticas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas y se determinaron pruebas de significancia estadística para variables categóricas como Chi-cuadrado y T de Student para variables cuantitativas.

El estudio se realizó respetando los aspectos éticos de la normatividad nacional e internacional. Fue sometido y aprobado por el comité de ética institucional. Dado que la información se obtuvo de forma retrospectiva, no fue necesaria la implementación del consentimiento informado.

Resultados

Se realizó el análisis de 91 ingresos de pacientes con neutropenia febril a la institución, de los cuales 76 casos cumplieron los criterios de inclusión. La *Tabla 1* muestra las características de los pacientes.

El 45 % de los casos se presentó en pacientes de sexo femenino y el 55 % en pacientes de sexo masculino. Con respecto a la zona de procedencia, la mayoría de los casos eran procedentes del área urbana (63.2 %), mientras que el 36.8 % de los pacientes eran residentes de zona rural. El tipo de régimen de afiliación de los pacientes correspondía en un 46.1 % al régimen contributivo, en un 51.3 % al régimen subsidiado y en un 2.6 % a régimen especial. El promedio global de edad fue de 43 años, con una desviación estándar de 18 años.

Tabla 1. Características socio demográficas de los sujetos de estudio.

Variables	Casos neutropenia febril
Total casos	76
Edad promedio	43 años (± 18)
Sexo	
Femenino	34 (45 %)
Masculino	42 (55 %)
Área procedencia	
Rural	28 (36.8 %)
Urbana	48 (63.2 %)
Régimen salud	
Contributivo	35 (46.1 %)
Subsidiado	39 (51.3 %)
Especial	2 (2.6 %)

Con relación a las características clínicas al diagnóstico de neutropenia febril, el 28 % de los pacientes presentaba taquicardia y el 18 % presentaba hipotensión. Se asoció mucositis en el 21 % de los pacientes al diagnóstico. La temperatura promedio al diagnóstico fue de 38 °C.

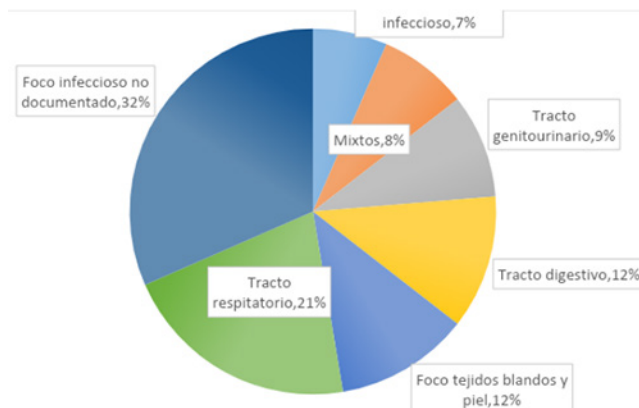
Al diagnóstico de neutropenia febril, los hallazgos más relevantes del cuadro hemático fueron leucopenia, neutropenia moderada, anemia moderada a severa y trombocitopenia moderada. El conteo promedio de neutrófilos fue de $260.8 \times 10^3/\mu\text{l}$, la severidad de la neutropenia al diagnóstico fue leve en el 16 % de los casos, mo-

derada en el 45 % de los eventos y severa en el 39 %, siendo los valores promedio de neutrófilos para los casos leves de $742 \times 10^3/\mu\text{l}$, en los casos moderados de $258.7 \times 10^3/\mu\text{l}$ y en los casos de neutropenia severa de $63.9 \times 10^3/\mu\text{l}$, respectivamente.

Se evidenció anemia moderada a severa con una hemoglobina promedio de 8 g/dl y una desviación estándar de 2.1 g/dl. La trombocitopenia fue un hallazgo de severidad moderada con un promedio de plaquetas de $80.965,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ con una desviación estándar de $85.168 \times 10^3/\mu\text{l}$.

En el 68 % de los de los casos se determinó el foco infeccioso de la neutropenia febril, y no se documentó en el 32 % de los eventos. Los focos infecciosos más frecuentemente asociados a neutropenia febril fueron tracto respiratorio con 21% de los casos, de los cuales el 7 % requirió manejo en UCI; tracto digestivo con un 12 % de incidencia y 1 % de ingreso a UCI. Tejidos blandos y piel se presentó en el 12 % de los casos, de los cuales el 3 % ingresó a UCI, seguido de tracto genitourinario con 9 % de los casos, de los cuales ninguno requirió ingreso a UCI. El 8 % de los casos presentó un foco mixto y el 4 % requirió ingreso a UCI, el 6 % de los casos presentó bacteremia sin foco infeccioso, de los cuales el 1 % requirió ingreso a UCI (*Figura 1*).

Los casos de neutropenia febril se presentaron con mayor frecuencia en pacientes con neoplasias hematológicas (84.2 %), siendo las leucemias agudas las de mayor prevalencia, 29 % y 26 % de los casos con leucemia linfocítica aguda y leucemia mieloide aguda respectivamente; seguido por los pacientes con linfomas no



Hodgkin que representaron el 21 % de los afectados por neutropenia febril. El 15,8 % de los casos de neutropenia febril se desarrollaron en pacientes con neoplasias sólidas malignas, siendo las más frecuentes el cáncer de mama y el cáncer gástrico con el 5 % y el 3 % de los casos, respectivamente (Tabla 2).

Tabla 2. Enfermedades neoplásicas presentes en los pacientes que desarrollan neutropenia febril.

	Diagnóstico	Global	
Neoplasias hematológicas	Leucemia Linfóide aguda	29 %	64 (84,2 %)
	Leucemia Mieloide aguda	26 %	
	Linfoma No Hodgkin	21 %	
	Leucemia linfóide crónica	3 %	
	Linfoma Hodgkin	1 %	
	Mieloma múltiple	1 %	
	Síndrome mielodisplásico	1 %	
	Tricoleucemia	1 %	
Neoplasias sólidas malignas	Cáncer mama- Colon	5 %	12 (15,8 %)
	Cáncer gástrico	3 %	
	Cáncer cérvix	1 %	
	Cáncer colon	1 %	
	Cáncer ovario	1 %	
	Cáncer pulmón	1 %	
	Cáncer testículo	1 %	
	Osteosarcoma	1 %	

La mayoría de los pacientes (79 % de los casos) no presentaba una comorbilidad asociada a la neoplasia maligna; el 12 % de los casos que presentó neutropenia febril tenían una patología asociada, siendo las más frecuentes HTA, diabetes mellitus, falla cardíaca y EPOC.

Las terapias sistémicas más frecuentemente relacionadas a casos de neutropenia febril, fueron los esquemas de quimioterapia combinada empleados para el tratamiento de las leucemias agudas y linfomas no Hodgkin, que constituyen el 40 % y el 22 % de los casos respectivamente. Entre las terapias utilizadas para el tratamiento de neoplasias sólidas más asociadas a neutropenia febril, se encontraron el esquema de quimioterapia AC (4 % de los casos) y el régimen carboplatino más paclitaxel (3 %). El 25 % de los casos de neutropenia febril recibió profilaxis primaria con factores estimulantes de granulocitos (Tabla 3).

Se realizó hemocultivo al 93,4 % de los pacientes con neutropenia febril, de los cuales en el 56 % no se detectaron gérmenes y en el 44 % de los casos los resultados fueron positivos. Los bacilos Gram negativos fueron predominantes (59 % de los casos), *Escherichia coli* en el 33 % de

Tabla 3. Terapias sistémicas (quimioterapia y terapias blanco) relacionadas con los episodios de neutropenia febril.

Terapias	Total
BFM	17 %
RITUXIMAB+CHOP	16 %
CITARABINA	14 %
IDA – FLAG	9 %
HYPER-CVAD	7 %
AC	4 %
AZACITIDINA	3 %
GMALL	3 %
RITUXIMAB+CVP	3 %
CARBOPLATINO +PACLITAXEL	3 %
DCF	3 %
CICLOFOSFAMIDA + RITUXIMAB	1 %
CYBORD	1 %
METOTREXATE+VINCRISTINA + ASPARAGINASA	1 %
RITUXIMAB +FLUDARABINA	1 %
TRASTUZUMAB EMTANSINE	1 %
DHAP	1 %
CITARABINA +DAUNORRUBICINA	1 %
DOXORRINCINA + VINCRISTINA	1 %
CLADRIBINE	1 %
EMA-CO	1 %
TIP	1 %
FOLFOX 6	1 %
CISPLATINO +DOXORRUBICINA	1 %
ABVD	1 %
CISPLATINO + ETOPOSIDO	1 %

los casos y *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*, seguido por los cocos Gram positivos (27 % de los casos), principalmente *Staphylococcus aureus*. Se documentaron especies de *Candida* en hemocultivos, en el 3 % de casos (Figura 2).

La mayoría de los pacientes (82 %) que desarrollaron neutropenia febril no tuvieron necesidad de ingresar a UCI y solo el 18 % de los casos (14 pacientes) con neutropenia febril requirieron hospitalización en UCI. De los pacientes que fueron trasladados a UCI, el 92 % (13 casos) presentaban una neoplasia hematológica maligna. La tasa de mortalidad de los pacientes con neutropenia febril que requirieron hospitalización

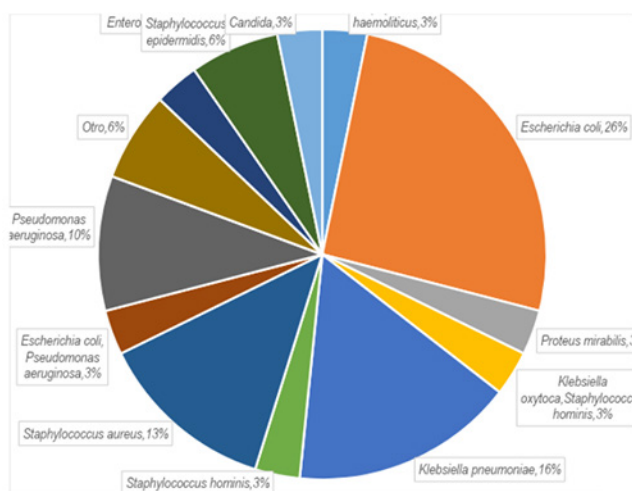


Figura 2. Perfil microbiológico en los sujetos con hemocultivos positivos.

en UCI fue del 57% (8 casos).

El promedio de resolución de la neutropenia febril fue de 9.2 días, con una desviación estándar de 7.7 días; la estancia promedio hospitalaria de los pacientes que presentaron neutropenia febril fue de 20.7 días y la duración promedio de la antibioticoterapia fue de 11.8 días.

La tasa de mortalidad en los pacientes que presentaron neutropenia febril fue del 14% (11 pacientes en total). De los pacientes que fallecieron, el 81% de los casos (9) tenían como enfermedad de base neoplasia hematológica.

En el presente estudio la tasa de mortalidad asociada a neutropenia febril fue del 11.8% frente a un 2.6% entre los que tenían diagnóstico de neoplasias hematológicas y neoplasias sólidas malignas, respectivamente.

Discusión

A pesar de los avances en efectividad y seguridad de las terapias oncológicas, la neutropenia febril permanece como una de las complicaciones más frecuentes y severas de la quimioterapia, convirtiéndose en una disminución de la efectividad de la quimioterapia por retrasos en las dosis de los fármacos y, aunque ha disminuido su mortalidad, permanece siendo significativa³.

Este estudio es el primero en describir en población adulta con neoplasias hematooncológicas, las características clínico-patológicas y los

hallazgos microbiológicos de la neutropenia febril en pacientes de la costa caribe colombiana.

La edad promedio de los casos con neutropenia febril fue 43 años, cifra que está en el rango de edad promedio reportado en los estudios realizados en la población colombiana (41 a 50 años)^{10,11,12,13,14}. La presencia de neutropenia febril fue similar en ambos sexos, con una relación hombre: mujer de 1.2:1.

La neutropenia febril se presentó con mayor frecuencia en pacientes con neoplasias hematológicas (84.2%), lo cual está asociado a que esta población recibe esquemas de quimioterapia que ocasionan mayores tasas de mielo supresión severa.

La tasa de documentación clínica o imagenológica de infección en pacientes con neutropenia febril es variable de un 30% a un 60%^{15,16}, en el presente estudio se evidenció foco infeccioso de la neutropenia febril en el 68% de los casos, siendo los más frecuentemente documentados: tracto respiratorio (21% de los casos), tracto digestivo (12%) y piel/tejidos blandos (12% de los casos), resultados similares a lo reportado en dos estudios nacionales realizados recientemente. El primero en un grupo de centros oncológicos del eje cafetero, el cual reportó un 69% de casos con foco infeccioso¹² y el segundo realizado en el Hospital San Ignacio de Bogotá, el cual documentó foco infeccioso en el 68.1% de los episodios¹³.

Respecto a los hallazgos microbiológicos se encontró que entre los pacientes a los cuales se les realizó hemocultivos (93.4% de los casos), la positividad fue del 44%, siendo los gérmenes más frecuentes los bacilos Gram negativos (59% de los casos), y entre ellos los de mayor incidencia fueron *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*; seguido por los cocos Gram positivos (27% de los casos) *Staphylococcus aureus*.

Con relación al perfil microbiológico de la neutropenia febril, este ha variado en el tiempo; inicialmente la mayoría de los gérmenes aislados eran bacilos Gram negativos, posteriormente a finales del siglo pasado y principios del actual, se presentó un cambio a gérmenes Gram positivos y actualmente en las dos últimas déca-

das, nuevamente existe predominio de bacilos Gram negativos.

Los resultados del presente estudio están en consonancia con estos hallazgos y con lo reportado en varios estudios nacionales, los cuales evidenciaron que los gérmenes Gram negativos son la etiología microbiológica más frecuente de neutropenia febril, con una tasa de aislamiento entre 49 % y 75 %^{10,11,12,13,14}.

Se evidenció una baja tasa de profilaxis primaria con factores estimulantes de colonias de granulocitos; sólo el 25 % de los casos de neutropenia febril la recibieron, teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes que presentaron este evento secundario recibieron quimioterapias de alta intensidad, empleadas para el tratamiento de las leucemias agudas y linfomas no Hodgkin que constituyeron el 62 % de los casos.

Un estudio retrospectivo en pacientes con cáncer de seno, pulmón, ovario, colon/recto y Linfoma no Hodgkin con riesgo intermedio/alto para neutropenia febril, recibieron profilaxis primaria con factores estimulantes de colonias de granulocitos (pegfilgrastim >96 % casos) en el 52 % de los casos en el año 2010 y con ligero aumento del uso a un 58 % de los eventos en el año 2016¹⁷.

La tasa de mortalidad de la neutropenia febril obtenida en este estudio fue de 14%, siendo del 11.8 % en pacientes con neoplasias hematológicas y del 2.6 % entre aquellos con neoplasias sólidas malignas. Estos resultados están en el rango de lo reportado en estudios realizados en instituciones colombianas (7 % a 16.5 %) ^{10,11,12,13,14}, y las tasas de mortalidad son similares a las descritas a nivel mundial 10-12.5 % ^{3,16}.

La principal limitación del presente estudio fue la falta de disponibilidad de información más completa en la historia clínica, dada la naturaleza retrospectiva de los datos obtenidos, especialmente la ausencia de la clasificación MASCC de neutropenia febril en un alto porcentaje de los registros, lo cual no permitió reportar este importante factor pronóstico.

El presente estudio contribuye a la obtención de conocimiento sobre las características clínico-patológicas y los hallazgos microbiológicos de la neutropenia febril, en pacientes con neoplasias hematooncológicas atendidos en el Instituto Médico de Alta Tecnología (IMAT) en la ciudad de Montería-Colombia, el cual es centro de referencia para estas patologías en los departamentos de Córdoba y Sucre.

Se encontraron características clínicas y microbiológicas similares a lo reportado en instituciones en Colombia y resultados clínicos, como tasa de mortalidad, semejantes a lo descrito a nivel nacional e internacional.

Conclusiones

El presente estudio realizado en pacientes con neoplasias hematooncológicas de la costa caribe colombiana, evidenció una alta tasa de documentación de foco infeccioso de la neutropenia febril. Se obtuvo desarrollo bacteriano en los hemocultivos en el 44 % de los casos, siendo los bacilos Gram negativos, seguido por los cocos Gram positivos en el 27 % de los casos los microorganismos responsables. La tasa de mortalidad obtenida fue del 14 %, resultados similares a los reportados por instituciones colombianas (7 % a 16.5 %) y a lo descrito en población latinoamericana y a nivel mundial (10-12.5 %).





- **Aspectos Éticos:** El estudio fue conducido de acuerdo con la reglamentación vigente sobre ética en investigación y fue aprobado por el comité de ética institucional. Dado que la información se obtuvo de forma retrospectiva, no fue necesaria la implementación del consentimiento informado.
- **Fuente de Financiación:** El estudio fue realizado con recursos aportados por AMGEN.
- **Conflictos de Interés:** Los autores manifiestan presentar el conflicto de interés derivado del patrocinio económico recibido para la realización del estudio.

Referencias

- Gayol M, Font A, Casas I, Estrada O, Domínguez M, Botet P. Utilidad de la escala de MASCC en el tratamiento de neutropenia febril inducida por quimioterapia en pacientes con neoplasia sólida. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2009; 133 (8): 296-299. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2008.12.022>
- Freifeld A, Bow E, Sepkowitz K, Boeckh M, Ito J, Mullen C, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agent in Neutropenic patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2011; 52 (4):56-93. <https://doi.org/10.1093/cid/cir073>
- Klastersky J, Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* [Internet]. 2016; 27(Suppl 5): v111-v118. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw325>
- González X, Gamba J, Bolaños J, Villeta L. Aislamientos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril. ¿Es apropiado el uso de las guías clínicas internacionales en México? *Rev Hematol Mex.* [Internet]. 2013; 14: 113-119. <https://bit.ly/3ofXyFf>
- Rasmy A, Amal A, Fotih S, Selwi W. Febrile neutropenia in cancer patient: Epidemiology, microbiology, pathophysiology and management. *Journal of Cancer Prevention & Current Research* [Internet]. 2016;5(3):00165. <https://doi.org/10.15406/jcpcr.2016.05.00165>
- Klastersky J, Raftopoulos H, Rapoport B. The MASCC Neutropenia, Infection and Myelosuppression Study Group evaluates recent new concepts for the use of granulocyte colony-stimulating factors for the prevention of febrile neutropenia. *Support Care Cancer* [Internet]. 2013; 21: 1793-1795. <https://doi.org/10.1007/s00520-013-1776-9>
- Maldonado S, Bermúdez L, Gómez J, Castillo J, Sánchez R, Ballesteros M, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones bacterianas y micóticas en pacientes oncológicos mayores de 15 años con neutropenia febril posquimioterapia de alto riesgo. *Rev Colomb Cancerol* [Internet]. 2014; 18 (4): 186-196. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccan.2014.06.002>
- White L, Ybarra M. Neutropenic fever. *Emerg Med Clin N Am* 2014; 32: 549-561. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2014.04.002>
- Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, et al. 2010 update of ECRTC guidelines for the use granulocytes-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* [Internet]. 2011; 47: 8-32. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.10.013>
- García K, Londoño J, Villegas L, González M, Correa A. Diagnóstico microbiológico en neutropenia febril secundaria a quimioterapia por malignidad hematológica. *Acta Médica Colombiana* [Internet]. 2020; 45:1-7. <https://doi.org/10.36104/amc.2020.1386>
- Arroyave T, Puerta J, Beltran R, Salgado T, Ramirez D, Arroyave D, et al. Características de los pacientes adultos con neutropenia febril en un hospital universitario (Medellín, 2012-2016). *Medicina UPB* [Internet]. 2019; 38(2): 108-113. <https://doi.org/10.18566/medupb.v38n2.a02>
- Cataño D, Marín D, Rivera J, Martínez J, Sánchez J, et al. Neutropenia febril asociada a quimioterapia en pacientes con neoplasias hematológicas de un centro de referencia en Colombia: Características clínicas y desenlaces. *SaludUninorte* [Internet]. 2020 35(2):205-220. <http://dx.doi.org/10.14482/sun.35.2.616.15>
- Garzón J, Isaza N, Posada A, Méndez R, Rodríguez M, Ardila MP, et al. Características clínicas y microbiológicas de pacientes con neutropenia febril en un hospital universitario. *Infectio* [Internet]. 2019; 23(4): 347-357. <http://dx.doi.org/10.22354/in.v23i4.806>
- Ramos P, Sánchez R, Gamboa O, Cardona A. Factores pronósticos relacionados con la mortalidad en pacientes con cáncer y neutropenia febril. *Revista Colombiana de Hematología y Oncología.* 2012; 1(4):15-22
- Schelenz S, Giles D, Abdallah S. Epidemiology, management and economic impact of febrile neutropenia in oncology patients receiving routine care at a regional UK cancer centre. *Ann of Oncology* [Internet]. 2012; 23: 1889-1893. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr520>
- Punnapuzha S, Edemobi PK, Elmoheen A. 2019 Dec 30. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan
- Weycker D, Bensink M, Lonshteyn A, Doroff R, Chandler D. Use of colony stimulating factor primary prophylaxis and incidence of febrile neutropenia from 2010-2016: a longitudinal assesment. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2019; 35(6): 1073-1080. <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1558851>

Carcinoma neuroendocrino primario de la glándula mamaria, reporte de caso y revisión de la literatura

Primary neuroendocrine carcinoma of the mammary gland, hormone receptor positive with high histological grade differentiation. Case report and review of the literature.

- » Carlos Eduardo Bonilla-González MD Esp 1,2* 
- » July Andrea Russi-Noguera MD Esp 3 
- » Carolina Gómez MD Esp 4 
- » Miller Lasso MD Esp 4 

¹ Grupo de Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá-Colombia.

² Instituto Nacional de Cancerología - Universidad El Bosque, Bogotá-Colombia.

³ Centro Javeriano de Oncología Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá-Colombia.

⁴ Universidad de La Sabana, Chía-Colombia.

Recibido el 16 de diciembre de 2019; Aceptado el 15 de abril de 2020

Resumen

El carcinoma neuroendocrino primario de la glándula mamaria pertenece al grupo de tumores neuroendocrinos de la mama. Dada su baja incidencia, la mayor parte de la literatura se basa en series de casos, por lo tanto, su comportamiento biológico y pronóstico muestra resultados divergentes. Su característica principal es el hallazgo histopatológico de la expresión dual en el tumor de marcadores epiteliales y neuroendocrinos en mayor o menor grado que, en algunos casos, inclusive pueden coexistir en la misma célula. Se presenta el caso de una mujer con diagnóstico de carcinoma neuroendocrino de la mama, con una revisión de la literatura sobre las características clínicas y opciones de manejo.

Palabras clave: Carcinoma neuroendocrino; neoplasias de la mama; tipo histológico; cromogranina A; Sinaptofisina.

Abstract

Primary breast neuroendocrine carcinoma is a rare subtype of breast neuroendocrine tumors. Given the low incidence of this disease, most published articles in the literature are case series, therefore, the results regarding the biologic behaviour and prognosis are divergent. The main characteristic of this group of tumors is the histopathological expression of both epithelial and endocrine immunohistochemical markers to a greater or lesser degree, which in some cases can even coexist in the same cell. Hereby we present the case of a female patient with a breast neuroendocrine carcinoma, with a revision of clinical features and treatment options.

Keywords: Neuroendocrine carcinoma; breast neoplasms; histologic type, chromogranin A, synaptophysin.

* **Autor para correspondencia:** July Andrea Russi Noguera. Médica, Internista, Oncología Clínica, Máster en Biología Molecular del Cáncer. Docente ad Honorem Facultad de Medicina Pontificia Universidad Javeriana. **Correo electrónico:** andrearussinoguera@gmail.com
Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.113>
Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Artículo en Acceso Abierto. Licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Introducción

El carcinoma neuroendocrino primario de la mama (CNEM), según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) pertenece al grupo de carcinoma con diferenciación neuroendocrina y es un subtipo raro, siendo menos del 1 % de los tumores infiltrantes de mama¹. Se caracteriza por la expresión dual de citoqueratinas, asociada a marcadores neuroendocrinos, también puede haber diferenciación exocrina dada por la producción de mucina, presencia de receptores hormonales de estrógeno y progestágenos y, en menor frecuencia, carcinoma ductal in situ^{1,2}.

Caso Clínico

Mujer en la octava década de la vida, con antecedente de hipertensión arterial y cardiopatía hipertensiva con fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 43 % por ecocardiograma transtorácico, quien consultó al Instituto Nacional de Cancerología (Bogotá - Colombia), por presencia de una masa en la mama derecha de tres meses de aparición.

La ecografía mamaria mostró una masa sólida de localización retroareolar de 46 x 42 x 43 mm, con compromiso inflamatorio de la piel, conglomerado ganglionar axilar ipsilateral y adenopatías sospechosas en axila contralateral. En los estudios tomográficos y la gammagrafía ósea corporal total no se evidenció ningún hallazgo sospechoso de malignidad. La biopsia de la masa mamaria reportó carcinoma compatible con tipo sólido-papilar, con componente neuroendocrino, con positividad para GATA3, E-cadherina, cromogranina y sinaptofisina, pérdida de mioepiteliales P63, CK5/6 y AML, con 5 mitosis por 10 campos de alto poder (PHH-3), receptor de estrógenos y progestágenos positivos en el 100 %, sin sobreexpresión de HER2, y un índice de proliferación celular Ki67 del 15%. Se clasificó como estadio IV cT4bN2M1 según criterios de la octava edición de la American Joint Committee on Cancer (AJCC), con afectación de la piel que excede los límites de la mama y axila contralateral.

En junta médica multidisciplinaria se definió, en acuerdo con la paciente, inicio de terapia de bloqueo hormonal con inhibidor de aromatasas Anastrozol 1 mg al día. Posterior a once meses de manejo hubo aumento del tamaño tumoral y del conglomerado axilar, razón por la que se decidió ofrecer monoterapia con paclitaxel del cual recibió cuatro ciclos con adecuada tolerancia, aunque con hallazgos por resonancia cardíaca de edema miocárdico sugestivo de miocarditis asintomática cardiovascular. El reporte de biopsia axilar izquierda, que demoró por dificultades administrativas, fue negativo para compromiso axilar sin poderse descartar este hallazgo como secundario a respuesta al tratamiento recibido hasta el momento. Se propuso manejo quirúrgico, sin embargo, la paciente rechazó el procedimiento. Se indicó entonces, cambio de inhibidor de aromatasas a exemestane, con signos de progresión locorregional, descartando enfermedad distante, mediante tomografía computarizada.

Posterior a la aceptación de la paciente, fue llevada a mastectomía radical modificada con intención higiénico-paliativa, con patología quirúrgica que reportó carcinoma neuroendocrino de célula pequeña de alto grado, tamaño tumoral 13 x 8.6 cm, con necrosis extensa y porcentaje de tumor residual mayor al 90%, bordes de sección libres de lesión, estado nodal pN2 con conglomerado ganglionar de 10.5 cm y doce ganglios linfáticos de 1.2 cm de dimensión mayor, uno de ellos con extensión extranodal de hasta 1 mm, de un total de diecinueve ganglios linfáticos evaluados. Inmunohistoquímica con positividad para receptores de estrógenos en el 90 % de las células tumorales, receptores de progesterona negativos, sin sobreexpresión de HER-2 (score 0), índice de proliferación celular ki-67 70 %, GATA -3, cromogranina, sinaptofisina y CD56 positivos, 34BE12 y CK5/6 negativos. (Figuras 1 y 2).

Se presentó el caso en junta institucional de oncología, considerándose que por las características de la neoplasia que le confieren alto riesgo de recaída, tendría indicación de quimioterapia adyuvante, sin embargo, teniendo en cuenta las comorbilidades, el estado funcional limítrofe y la edad, los riesgos de la quimioterapia superan el potencial benéfico y por tanto

se decidió brindar adyuvancia con radioterapia y terapia de bloqueo hormonal con inhibidor de aromatasa.

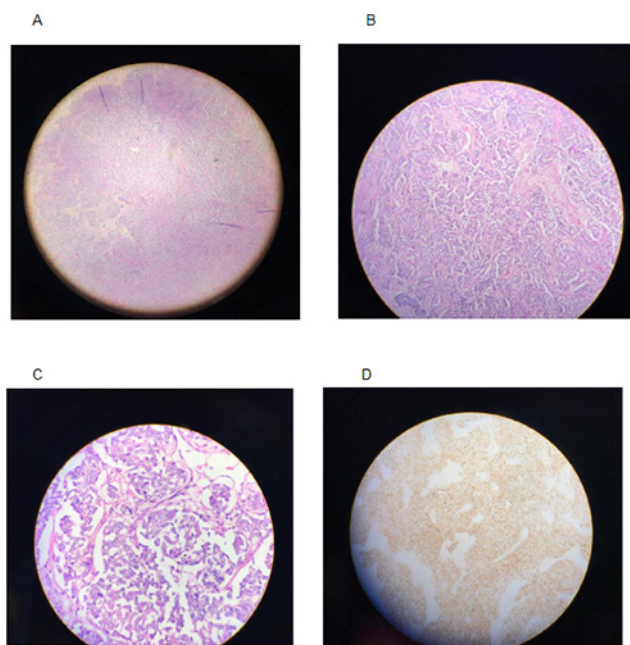


Figura 1. A. Coloración de hematoxilina-eosina (H-E) de tumor en pieza quirúrgica, 4X.
B. Coloración H-E de tumor en pieza quirúrgica, 10X.
C. Coloración H-E de tumor en pieza quirúrgica, 40X.
D. Coloración para Sinaptofisina en pieza quirúrgica, 10X.

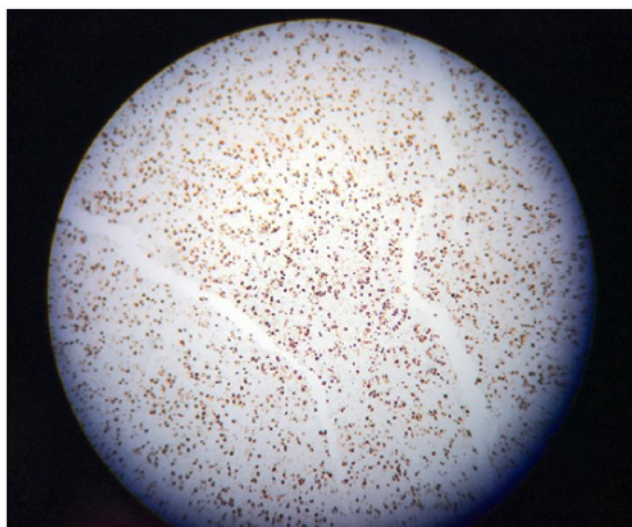


Figura 2. Índice de proliferación Ki67 en pieza quirúrgica 10X.

Discusión

El término carcinoma neuroendocrino de la mama fue sugerido por primera vez por Sapino y cols. en el año 2002³ a través de una carta al editor de *Histopathology* refiriéndose a un caso de Miremedi y cols.⁴ con el que planteó criterios para la definición de un carcinoma endocrino de

la mama, posterior a lo cual se incluyó en la clasificación de la OMS de 2003.⁵

Presentación clínica

Puede presentarse en un amplio rango de edad, siendo más frecuente en la séptima década de la vida^{6,7}; no hay una característica clínica o semiológica distintiva de otros tumores de mama, por lo que puede ser fácilmente confundible en imágenes con una lesión benigna por sus hallazgos en mamografía como una masa de alta densidad, redonda, ovalada o lobular, o en ultrasonografía donde se presenta como una masa hipoecoica irregular de bordes mal definidos, con o sin sombra acústica posterior⁸. En resonancia magnética se distingue una masa irregular de bordes irregulares, con un patrón de realce interno heterogéneo⁹.

Es de resaltar que hasta dos tercios de las biopsias iniciales se pueden confundir con otra histología, confirmándose finalmente en la pieza quirúrgica. La dificultad a la evaluación microscópica está dada por el gran parecido que presenta con tumores neuroendocrinos del pulmón y gastrointestinales^{2,10} y por la variabilidad de la expresión de los marcadores neuroendocrinos¹¹.

Hallazgos patológicos

El principal hallazgo es la expresión de citoqueratinas asociada en mayor o menor grado a marcadores neuroendocrinos con una relación estrecha, inclusive coexistiendo en la misma célula tumoral en algunos subtipos como en el caso del tumor anficrino¹². Esta característica marca el diagnóstico diferencial con otros tumores como el tumor de colisión, en el que células tumorales de diferentes histologías están presentes en un solo tumor. La cromogranina A o B y la sinaptofisina son los marcadores neuroendocrinos más sensibles y específicos. Puede haber diferenciación exocrina dada por la producción de mucina, presencia de receptores hormonales de estrógeno y progestágenos, y en menor frecuencia carcinoma ductal in situ^{1,2,10}, la presencia de carcinoma ductal in situ en ausencia de masas en otros órganos evalua-

dos por imágenes, es un orientador clave del origen primario en la mama ¹³.

Por su baja frecuencia se ha considerado que los grados histológicos sean homologados a lo observado en los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos siendo la referencia, la clasificación de la OMS del 2010 en asociación con la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos.

Esta se basa en el conteo de mitosis en 10 campos de alto poder y la cuantificación del índice de proliferación celular Ki-67 por inmunohistoquímica, si existe discrepancia entre estos dos parámetros, se sugiere tomar la variable más alta para establecer el grado histológico ⁵.

El grado de diferenciación es el factor pronóstico más relevante en lo descrito, siendo a mayor grado, peor pronóstico. El contenido de mucina alto y la presencia de diferenciación apocrina predicen teóricamente un mejor pronóstico ^{14,15}.

Es posible que por la falta de homogeneidad entre las clasificaciones y entre los casos publicados, exista tanta incongruencia en la literatura sobre el comportamiento molecular, fenotipo biológico y pronóstico de esta enfermedad. Los estudios genéticos a la fecha favorecen un fenotipo luminal, que puede explicar la positividad para receptores hormonales ¹⁶, lo cual provee al tumor un comportamiento teóricamente menos agresivo ¹⁷. Sin embargo, las pocas series de caso publicadas difieren en el pronóstico y comportamiento de esta enfermedad, siendo en una mayor proporción de gran tamaño, de alto grado histológico, estadios clínicos avanzados y con sobrevividas globales más cortas ^{14,18}.

Una serie de casos que realizó un análisis morfológico, inmunofenotípico y molecular de 47 carcinomas neuroendocrinos de mama encontró que todos los tumores fueron receptor de estrógeno positivo, 89 % receptor de progesterona positivo, GATA3 en un 98 %, con una distribución similar de luminal A (52 %) y luminal B (48 %); aproximadamente la mitad de los casos (48 %) mostraron un alto riesgo de recurrencia en pruebas ¹⁹.

Tratamiento

Respecto al tratamiento sistémico, no exis-

te una terapia específica hasta el momento y los protocolos se extrapolan en algunas series del manejo para carcinoma epitelial infiltrante de mama, y en otras del manejo de carcinomas neuroendocrinos ²⁰. Los regímenes basados en antraciclinas y taxanos representan los más frecuentemente administrados en el contexto de neoadyuvancia y adyuvancia, así como en enfermedad metastásica. Las combinaciones de componentes de platino y etopósido han sido ampliamente utilizadas, especialmente en los tumores con histología de célula pequeña o aquellos con un alto índice de proliferación celular ²¹. Al respecto, una revisión de 83 casos de carcinoma neuroendocrino primario de la mama, con datos completos sobre terapia en 39 de estos, informa que 28 recibieron alguna quimioterapia neoadyuvante o adyuvante y los regímenes utilizados incluían fluoracilo, epirrubina y ciclofosfamida seguido de docetaxel; etopósido con carboplatino o cisplatino; cisplatino con irinotecan; adriamicina con citoxan o cisplatino; paclitaxel en monoterapia; y ciclofosfamida con metotrexato y fluoracilo. De estos, el más frecuentemente utilizado fue el cisplatino y etoposido, seguido de paclitaxel y carboplatino ⁷.

Otra serie de seis pacientes con diagnóstico de carcinoma neuroendocrino primario de la mama que fueron llevadas a manejo quirúrgico con mastectomía radical modificada, dieron tratamiento adyuvante con quimioterapia según el índice Ki67, de acuerdo al algoritmo desarrollado inicialmente para tumores neuroendocrinos gastrointestinales, aquellos que tuvieran un Ki67 menor a 15 % recibieron un régimen basado en antraciclinas (n=3), y los que tenían un Ki67 mayor de 15 % un régimen basado en platino (n=2), se dio terapia de bloqueo hormonal en 4 casos (67%) con tamoxifeno o anastrozol ²².

Existe menos evidencia de dichas terapias en el estadio metastásico. Un reporte de caso de una paciente tratada con inhibidor de aromataasa, reveló una disminución de la carga tumoral en tomografía por emisión de positrones y descenso de marcadores tumorales a los 24 meses ²³. La terapia radionucleídica de receptores peptídicos ⁹⁰Yttrium y el ¹⁷⁷Lutetium a través de un agente quelante bifuncional, ha reportado

tener actividad para los carcinomas neuroendocrinos de mama que expresan somatostatina ²⁴.

Conclusiones

El caso presentado muestra que los tumores neuroendocrinos son un grupo de tumores de alta complejidad diagnóstica y terapéutica, logrando su mejor caracterización en la pieza quirúrgica, en la cual se confirmó expresión de citoqueratinas asociada a marcadores neuroendocrinos, un alto grado de diferenciación y un índice de proliferación celular Ki67 del 70%, mucho más alto al predicho en la muestra de biopsia.

Con base en la revisión de la literatura, se consideró para este caso que el alto grado de diferenciación se pudo asociar al mal pronóstico y progresión presentada, sin respuesta a la terapia de bloqueo hormonal pese a contar con expresión de receptores de estrógeno en más del 90 % de la población celular tumoral.

Con los datos de desenlaces publicados en algunas series de casos a la fecha con diferentes esquemas de tratamiento mencionados, no se puede concluir que exista una terapia específica que haya demostrado superioridad.

Se requieren más estudios a futuro con un mayor número de pacientes, sin embargo, la aproximación terapéutica de la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos homologando el tratamiento de lo observado en los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos es una opción válida que permite establecer una estrategia de manejo.

- **Agradecimientos:** Fotos de microscopía cedidas con autorización del Departamento de Patología del Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá - Colombia.
- **Aspectos Éticos:** Se cumplieron las normas de ética en investigación vigentes. De acuerdo con la Resolución 8430 de 1993, este estudio se encuentra en la clasificación sin riesgo, dado que se empleó un método en el cual la información fue obtenida de fuentes secundarias (revisión de historias clínicas) y no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada

de variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales del individuo que participó en el estudio.

- **Fuente de Financiación:** Los autores no reportan fuente de financiación institucional para el estudio.
- **Conflictos de Interés:** Los autores manifiestan no presentar ningún conflicto de interés para la realización del estudio y la publicación.




Referencias

1. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, Van de Vijver MJ. WHO Classification of Tumours of the Breast, Volume 4. Lyon, France. IARC, No 4. IPress.2012.
2. Bosotenau M, Bosotenau C, Deacu M, Aschie M. Morphological and immunohistochemical characteristics of a gastric amphicrine tumor: differential diagnosis considerations. Rom J Morphol Embryol. 2011;52(1) Suppl:485-8. PMID: 21424098
3. Sapino A, Bussolati G. Is detection of endocrine cells in breast adenocarcinoma of diagnostic and clinical significance? Histopathology [Internet].2002;40:211-214. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2559.2002.01327.x>
4. Miramedi A, Pinder SE, Lee AHS et al. Neuroendocrine differentiation and prognosis in breast adenocarcinoma. Histopathology [Internet]. 2002;40: 215±222. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2559.2002.01336.x>
5. Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and Genetics: Tumours of the Breast and Female Genital Organs. WHO Classification of Tumours series, 4, 3rd edition. Lyon, France: IARC Press; 2003.
6. Wang J, Wei B, Albarracín CT, Hu J, Abraham SC, Wu Y. Invasive neuroendocrine carcinoma of the breast: a population based study from the surveillance, epidemiology and end results (SEER) database, BMC Cancer [Internet]. 2014;14: 147. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-147>
7. Angarita FA, Rodríguez JL, Meek E, Sánchez JO, Tawil M, Torregrosa L. Locally-advanced primary neuroendocrine carcinoma of the breast: case report and review of the literature. World J Surg Oncol [Internet].2013;11:128. <https://dx.doi.org/10.1186%2F1477-7819-11-128>
8. Gunhan-Bilgen I, Zekioglu O, Ustun EE, Memis A, Erhan Y. Neuroendocrine differentiated breast carcinoma: imaging features correlated with clinical and histopathological findings. Eur Radiol [In-

- ternet]. 2003;13:788–793. <https://doi.org/10.1007/s00330-002-1567-z>
9. Park YM, Wu Y, Wei W, Yang WT. Primary neuroendocrine carcinoma of the breast: clinical, imaging, and histologic features. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2014; 203: W221–W230. <https://doi.org/10.2214/ajr.13.10749>
 10. Righi L, Sapino A, Marchio C, Papotti M, Bussolati G. Neuroendocrine differentiation in breast cancer: established facts and unresolved problems. *Semin Diagn Pathol* [Internet]. 2010;27:69–76. <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2009.12.003>
 11. Huttner WB, Gerdes HH, Rosa P. The granin (chromogranin/secretogranin) family. *Trends Biochem Sci* [Internet]. 1991;16(1):27–30. [https://doi.org/10.1016/0968-0004\(91\)90012-k](https://doi.org/10.1016/0968-0004(91)90012-k)
 12. Silva-Barbosa C, Alzate-Meza M, Messa-Botero O, Chinchilla-Olaya S, Romero-Rojas A. Carcinoma anficrino de glándula mamaria. Reporte de un caso inusual. *Rev Colomb Cancerol* [Internet]. 2015;19(3):173–179. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcan.2015.04.006>
 13. Alkaied H, Harris K, Azab B, Dai Q: Primary neuroendocrine breast cancer, how much do we know so far? *Med Oncol* [Internet]. 2012; 29:2613–2618. <https://doi.org/10.1007/s12032-012-0222-z>
 14. [14] Sapino A, Righi L, Cassoni P, Papotti M, Guggliotta P, Bussolati G. Expression of apocrine differentiation markers in neuroendocrine breast carcinomas of aged women. *Mod Pathol* [Internet]. 2001;14:768–776. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3880387>
 15. Diab SG, Clark GM, Osborne CK, Libby A, Allred DC, Elledge RM. Tumor characteristics and clinical outcome of tubular and mucinous breast carcinomas. *J Clin Oncol* [Internet]. 1999;17:1442–1448. <https://doi.org/10.1200/jco.1999.17.5.1442>
 16. Weigelt B, Geyer FC, Horlings HM, Kreike B, Halfwerk H, Reis-Filho JS. Mucinous and neuroendocrine breast carcinomas are transcriptionally distinct from invasive ductal carcinomas of no special type. *Mod Pathol* [Internet]. 2009;22(11):1401–1414. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2009.112>
 17. Van Krimpen C, Elferink A, Broodman CA, Hop WC, Pronk A, Menke M. The prognostic influence of neuroendocrine differentiation in breast cancer: results of a long-term follow-up study. *Breast*. [Internet] 2004;13(4):329–33. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2003.11.008>
 18. Wei B, Ding T, Xing Y, Wei W, Tian Z, Tang F, et al. Invasive neuroendocrine carcinoma of the breast: a distinctive subtype of aggressive mammary carcinoma. *Cancer* [Internet]. 2010;116(19):4463–73. <https://doi.org/10.1002/cncr.25352>
 19. Lavigne M, Menet E, Tille JC, Lae M, Fuhrmann, Claire B, et al. Comprehensive clinical and molecular analyses of neuroendocrine carcinomas of the breast. *Modern Pathology* [Internet]. 2018;31,68–82. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.107>
 20. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008; 26:3063–3072. <https://doi.org/10.1200/jco.2007.15.4377>
 21. Inno A, Bogina G, Turazza M, Bortesi L, Duranti S, et. al, Neuroendocrine Carcinoma of the Breast: Current Evidence and Future Perspectives. *The Oncologist* [Internet]. 2016;21:1–5. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0309>
 22. Yildirim Y, Elagoz S, Koyuncu A, Aydin C, Karadayi K. Management of neuroendocrine carcinomas of the breast: A rare entity. *Oncology Letters* [Internet]. 2011;2: 887–890. <https://dx.doi.org/10.3892%2Fol.2011.320>
 23. Buttar A, Mittal K, Khan A, Bathini V. Effective Role of Hormonal Therapy in Metastatic Primary Neuroendocrine Breast Carcinoma. *Clin Breast Cancer* [Internet]. 2011;11(5):342–5. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2011.02.006>
 24. Savelli G, Zaniboni A, Bertagna F, Bosio G, Nisa L, et al. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in a patient affected by metastatic breast cancer with neuroendocrine differentiation. *Breast Care (Basel)* [Internet]. 2012;7: 408–410. <https://doi.org/10.1159/000343612>

Bacteriemia por bacillus cereus y lesiones cerebrales en un adolescente con leucemia linfoide aguda

Bacillus cereus bacteremia and cerebral lesions in an adolescent with acute lymphoblastic leukemia.

» Alejandra Calderón-Gasca MD¹* 
» Jorge Buitrago-Escobar MD¹ 
» Miguel Luengas-Monroy MD¹
» Javier Godoy-Cordobés MD¹ 

¹ Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá - Colombia.

Recibido el 01 de julio de 2020; Aceptado el 30 de julio de 2020

Resumen

La infección por *Bacillus cereus* frecuentemente se presenta como una intoxicación alimentaria, no obstante, es una causa rara de bacteriemia, especialmente en pacientes inmunocomprometidos. Se presenta el caso de un paciente adolescente diagnosticado con leucemia linfocítica aguda de precursores B, quien durante el curso de una neutropenia febril posterior a la primera fase de quimioterapia, tuvo una bacteriemia por *Bacillus cereus*, con desarrollo de lesiones cerebrales isquémicas y un desenlace fatal, a pesar del tratamiento antibiótico y del soporte en la unidad de cuidado intensivo. En conclusión, la infección por *B. cereus* es una causa de infección, especialmente en los pacientes con neutropenia febril, con significativas complicaciones y potencial desenlace fatal. Debe analizarse cuidadosamente su reporte en los hemocultivos, encontrándose frecuentemente en infecciones asociadas a cateteres centrales con perfiles de resistencia al tratamiento con clindamicina y quinolonas, por lo cual el tratamiento empírico con vancomicina es una opción apropiada.

Palabras clave: *Bacillus cereus*; bacteriemia; absceso cerebral; isquemia.

Abstract

Bacillus cereus infection commonly presents as a food poisoning, but also is a cause of bacteremia, especially in immunocompromised patients. Herein, the case of an adolescent patient with acute lymphoid leukemia, whom during the course of febrile neutropenia after the first phase of chemotherapy, had bacteremia caused by *Bacillus cereus*, with development of ischemic brain lesions, with a fatal outcome, despite antibiotic therapy, as well as support in the intensive care unit. In conclusion, *B. cereus* infection is a cause of infection, especially in patients with febrile neutropenia, with significant complications and a potentially fatal outcome. Their report in blood cultures should be carefully analyzed, frequently found in infections associated with central catheters with profiles of resistance to treatment with clindamycin and quinolones; therefore, empirical treatment with vancomycin is an appropriate option.

Keywords: *Bacillus cereus*; bacteremia; brain abscess; ischemia.

* **Autor para correspondencia:** Alejandra Calderón Gasca. MD Esp. Hemato-Oncología Pediátrica. Instituto Nacional de Cancerología.

Correo electrónico: calderongasca@gmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.108>

Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Artículo en Acceso Abierto. Licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Introducción

El *Bacillus cereus* (*B. cereus*) es una bacteria tipo bacilo Gram positivo formador de esporas; suele considerarse como un contaminante en los cultivos. Actualmente es claro que puede producir enfermedad en el humano, y es una causa de enfermedad en el paciente neutropénico. Típicamente se presenta como una infección del tracto gastrointestinal, siendo la bacteriemia con compromiso del sistema nervioso central, una manifestación inusual. La incidencia de septicemia por *B. cereus* da cuenta de aproximadamente el 2 % de todos los casos de bacteriemia y fungemia^{1,2}.

Los factores de virulencia de este agente infeccioso, incluyen la presencia de 4 hemolisinas, 3 tipos de fosfolipasas, una toxina inductora de emesis, así como 3 citotoxinas formadoras de poros en la membrana celular, las cuales pueden mediar la diseminación de la necrosis tisular^{3,4,5,6}.

La producción de β -lactamasas por el *B. cereus*, les confiere resistencia a los antibióticos β -lactámicos, incluyendo a las cefalosporinas de tercera generación. Las cefalosporinas hacen parte de las terapias empíricas usadas en el manejo de la neutropenia febril y, ante la espera de los hemocultivos y el antibiograma, puede retrasarse el inicio de un antibiótico dirigido contra este germen^{3,7}.

La neutropenia en el huésped es un factor de riesgo significativo para la bacteriemia por *B. cereus*^{7, 8, 9}. Inoue et al. revisaron 58 casos de diagnóstico de sepsis por *B. cereus* en pacientes con leucemia, encontrando que sobrevivió el 48% de los pacientes^{8,10,11}.

Caso Clínico

Paciente de 17 años de edad con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda de precursores B, quien al terminar la quimioterapia de la fase de inducción a la remisión, cursó con neutropenia febril y crisis convulsivas. Se inició manejo empírico con cefepime y se tomaron cultivos, así mismo, fue trasladado a la unidad de cuidado intensivo pediátrico (UCIP), donde se realizó

el paso de un catéter venoso central femoral, y se tomó una tomografía simple de cráneo que mostró la presencia de áreas hipodensas en ambos hemisferios cerebelosos y en la región temporoccipital medial derecha, de origen más probable infeccioso, menos probablemente isquémico. Se complementó el estudio con una resonancia magnética nuclear de cerebro con contraste, que evidenció estigmas de lesión vascular y microvascular supra e infratentorial, con alteraciones corticosubcorticales y periventriculares, así como cambios isquémicos de las regiones núcleo basales y manto cortical de los hemisferios cerebelosos y signos de hidrocefalia con actividad.

Dados los hallazgos en las neuroimágenes, se decidió cambiar el esquema antimicrobiano para ampliar el espectro de microorganismos y distribución a sistema nervioso central, se indicó manejo con voriconazol, meropenem y vancomicina.

Se recibió el reporte de los hemocultivos a las 8 horas y 8.5 horas, siendo positivos para *B. cereus*, tanto el catéter central como el cultivo periférico; no se reportó el antibiograma inicialmente. Se continuó el tratamiento con vancomicina y meropenem y se suspendió el antifúngico.

En los días siguientes el paciente presentó un marcado deterioro clínico, llegando a la disfunción orgánica multisistémica y, tras 10 días de estancia en la UCIP, falleció.

Discusión

El *B. cereus* es un bacilo Gram positivo con la capacidad de producir enfermedad en el ser humano. Puede manifestarse como tres síndromes diferentes: intoxicación, infección localizada o bacteriemia, con complicaciones hematógenas asociadas como la endoftalmitis, los abscesos cerebrales y lesiones isquémico-hemorrágicas^{1,2,9}; esto explicaría las imágenes tanto en la tomografía como en la resonancia de cerebro del paciente del caso, que no son concluyentes de colecciones, sino de un proceso isquémico.

Pese a que no se contaba inicialmente con el reporte del antibiograma, el *B. cereus* suele ser

sensible a la vancomicina, al igual que a las quinolonas y a algunos carbapenémicos^{9,12,13}, por lo cual fue el manejo que se instauró. A pesar de esto y del tratamiento de soporte brindado en la UCIP, el paciente falleció.

Es reconocido que los pacientes con malignidades hematológicas tienen un alto riesgo de infección oportunista por este germen.

La hemorragia intracraneana en pacientes con neutropenia febril representa un desafío debido las diferentes etiologías posibles^{3,13}, entre las causas infecciosas hay variedad de agentes con capacidad de originar una infección en el sistema nervioso central, incluyendo el *B. cereus*, como en el caso que se reporta.

En un estudio retrospectivo realizado por Tusgul et al.⁹ se analizaron los datos de 56 episodios de aislamiento en hemocultivos de *B. cereus*, encontrando que el 48 % de los pacientes tenían una malignidad hematológica; todos estaban neutropénicos al momento del aislamiento microbiológico. Los pacientes sin malignidad hematológica, eran usuarios de drogas psicoactivas intravenosas 14 %, politraumatizados 14 % o tenían múltiples comorbilidades crónicas 24 %. El 71 % de los episodios fueron adquiridos en el hospital. Las fuentes de la bacteriemia fueron, la presencia de catéter intravascular (52 %), infección del tracto digestivo (29 %), inyección de drogas (14 %) y heridas (1.5 %)⁹.

El catéter intravascular se retiró en el 42 % de los pacientes. De los pacientes con malignidad hematológica, tres tuvieron infecciones con compromiso del sistema nervioso central (meningoencefalitis y abscesos cerebrales)⁹, en ese estudio las complicaciones neurológicas parecerían estar asociadas a la presencia de un catéter intravascular, ya que el 100 % de los pacientes con infecciones complicadas tenían un catéter intravascular, mientras que solo el 29 % de los pacientes sin catéter tuvieron compromiso del sistema nervioso central. En el caso que se presenta, el paciente cursó con lesiones de tipo vascular y microvascular supra e infratentorial con alteraciones corticosubcorticales y periventriculares, así como con cambios isquémicos de las regiones núcleo basales y del manto cor-

tical de los hemisferios cerebelosos.

En consecuencia, la infección por *B. cereus* es una causa de enfermedad, especialmente en los pacientes con neutropenia febril. No debe darse por sentado que la presencia de *B. cereus* es una contaminación de los cultivos, y es un agente etiológico de bacteriemia en estos pacientes.

En cuanto al tratamiento de elección una vez se cuenta con el reporte de los hemocultivos. Mahoko et al, reportan 65 % de resistencia a clindamicina y 10.3 % de resistencia a levofloxacina¹⁴, por lo cual el manejo empírico con vancomicina parece ser adecuado, sin embargo, la terapia debe ajustarse de acuerdo a la sensibilidad del germen en el antibiograma.

En este caso, a pesar del inicio oportuno del tratamiento, y las medidas de soporte administradas en la UCIP, el paciente tuvo un rápido curso hacia el deterioro clínico y falleció.

Conclusión

La infección por *B. cereus* es una causa de infección, especialmente en los pacientes con neutropenia febril, con significativas complicaciones y potencial desenlace fatal. Debe analizarse cuidadosamente su reporte en los hemocultivos, encontrándose frecuentemente en infecciones asociadas a cateteres centrales con perfiles de resistencia al tratamiento con clindamicina y quinolonas, por lo tanto, el tratamiento empírico con vancomicina es una opción apropiada.

- **Aspectos éticos:** Los autores declaran que el estudio se clasifica según la Resolución 8430 de 1993 como investigación sin riesgo, dado que se empleó un método en el cual la información fue obtenida de fuentes secundarias mediante revisión de historia clínica.
- **Fuente de financiación:** Los autores declaran no haber recibido ningún tipo de financiación.
- **Conflicto de interés:** Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.


Referencias

1. Chou Y, Cheng S, Hsieh K, Wang C, Chen S, et al. *Bacillus cereus* septicemia in a patient with acute lymphoblastic leukemia: A case report and review of the literatura. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2016;49(3):448-51. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2013.06.010>.
2. Yoshida M, Akiyama N, Fujita H, Miura K, Miyatake J, et al. et al. Analysis of bacteriemia/fungemia and pneumonia accompanying acute myelogenous leukemia from 1987 to 2001 in the Japan Adult Leukemia Study Group. *Int J Hematol* [Internet]. 2001;93(1):66-73. <https://doi.org/10.1007/s12185-010-0746-y>.
3. Vodopivec I, Rinehart E, Griffin G, Johncilla M, Pecora P, et al. A Cluster of CNS Infections Due to *B. cereus* in the Setting of Acute Myeloid Leukemia: Neuropathology in 5 Patients. *J Neuropathol Exp Neurol* [Internet]. 2015;74(10): 1000–1011. <https://doi.org/10.1097/nen.0000000000000244>
4. Kotiranta A, Lounatmaa K, Haapasalo M. Epidemiology and pathogenesis of *Bacillus cereus* infections. *Microbes Infect* [Internet]. 2000;2(18):189–98. [https://doi.org/10.1016/s1286-4579\(00\)00269-0](https://doi.org/10.1016/s1286-4579(00)00269-0)
5. Bottone EJ. *Bacillus cereus*, a volatile human pathogen. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2010;23(19):382–98. <https://doi.org/10.1128/cmr.00073-09>
6. Ramarao N, Sanchis V. The pore-forming haemolysins of *Bacillus cereus*: A review. *Toxins (Basel)* [Internet]. 2013;5:1119–39. <https://dx.doi.org/10.3390/toxins5061119>
7. Hughes W, Armstrong D, Bodey G, et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2002;34:730–51. <https://doi.org/10.1086/339215>
8. Turnbull P, Sirianni N, LeBron C, et al. MICs of selected antibiotics for *Bacillus anthracis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus thuringiensis*, and *Bacillus mycoides* from a range of clinical and environmental sources as determined by the Etest. *J Clin Microbiol*. 2004;42:3626–34.
9. Tusgul S, Prod'hom G, Senn L, Meuli R, Bochud P, et al. *Bacillus cereus* bacteraemia: comparison between haematologic and nonhaematologic patients. *New Microbe and New Infect* [Internet]. 2017; 15: 65–71. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2016.11.011>
10. Denham J, Nanjappa S, Greener J. *Bacillus cereus* Typhlitis in a Patient with Acute Myelogenous Leukemia: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Infect Dis* [Internet]. 2018; 2018: 7510715. <https://doi.org/10.1155/2018/7510715>
11. Inoue D, Nagai Y, Mori M, Nagano S, Takiuchi Y, et al. Fulminant sepsis caused by *Bacillus cereus* in patients with hematologic malignancies: Analysis of its prognosis and risk factors. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2010;51:860–69. <https://doi.org/10.3109/10428191003713976>
12. Gaur A, Patrick C, McCullers J, Flynn M, Pearson T, et al. *Bacillus cereus* bacteremia and meningitis in immunocompromised children. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2001;32: 1456–62. <https://doi.org/10.1086/320154>
13. Gilden D, Cohrs RJ, Mahalingam R, Nagel M. Varicella zoster virus vasculopathies: Diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis, and treatment. *Lancet Neurol* [Internet]. 2009;8:731–40. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(09\)70134-6](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(09)70134-6)
14. Ikeda M, Yagihara Y, Tatsuno K, Okazaki M, Okugawa S, Moriya K. Clinical characteristics and antimicrobial susceptibility of *Bacillus cereus* blood stream infections. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* [Internet]. 2015;14:43. <https://doi.org/10.1186/s12941-015-0104-2>

Tumor rabdoide teratoide atípico del sistema nervioso central con INI1 positivo: presentación de un caso pediátrico

Central nervous system atypical teratoid/ rhabdoid tumor with retained INI-1: a pediatric case

» Alejandra Calderón-Gasca MD1* 

» Kelly Paz MD1 2 

¹ Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá - Colombia.

² Universidad Militar Nueva Granada

Resumen

Se presenta el caso de una paciente de 11 años de edad con diagnóstico de tumor rabdoide teratoide atípico del sistema nervioso central, con retención de la expresión del marcador INI 1, negatividad del marcador BRG1 y estudios de genética sin ninguna alteración correspondiente al cromosoma 22. Se logró una resección completa de la lesión, con posterior consolidación del tratamiento con quimioterapia y radioterapia y, a la fecha, en remisión de la enfermedad. La relevancia de este caso es la positividad del INI-1 en la inmunohistoquímica, que en el contexto de un tumor rabdoide teratoide atípico, no descarta esta entidad patológica, siendo útil la realización del marcador BRG1 para establecer el diagnóstico.

Palabras clave: Tumor rabdoide; teratoma; sistema nervioso central; niño; proteína SMARCB1; inmunohistoquímica; INI-1.

Abstract

We report a case of AT/RT in an 11 years old female, with a retained expression of INI1 by immunohistochemistry and loss of expression of BRG1 protein by immunohistochemistry. Genetic tests reveal no alteration related to chromosome 22. Complete resection of the lesion was performed, then she received chemotherapy and radiotherapy treatment. She is in remission 3 years following completion of treatment. This case shows that positivity for INI1 in immunohistochemistry, does not rule out a diagnosis of AT/RT, and additional testing, like BRG1 protein by immunohistochemistry, could be useful to establish the diagnosis.

Keywords: Rhabdoid tumor; teratoma; central nervous system; child; SMARCB1 protein; immunohistochemistry; INI-1.

* **Autor para correspondencia:** Alejandra Calderón Gasca. MD Esp. Hemato-Oncología Pediátrica. Instituto Nacional de Cancerología.

Correo electrónico: calderongasca@gmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.110>

Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Artículo en Acceso Abierto. Licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Introducción

El tumor rabdoide teratoide atípico (TRTA) del sistema nervioso central (SNC) fue descrito por primera vez por Rorke et al. en 1987¹. Se trata de un tumor maligno embrionario raro del sistema nervioso central, con un pico de incidencia entre el nacimiento y los 3 años de edad. Constituye aproximadamente el 1 a 2 % de los tumores pediátricos del SNC y en el 50 % de los casos se localiza en la fosa posterior^{1,2,3}. El TRTA tiene una mediana de supervivencia de 10 a 14 meses^{4,5}.

El diagnóstico del TRTA se basa en la identificación morfológica e inmunohistoquímica de células rabdoideas teratoides, las cuales muestran inmunoreactividad para un amplio rango de marcadores epiteliales, mesenquimales, gliales y neuronales^{1,6,7}.

La pérdida de tinción de SMARCB1/SMARCA4 es un marcador que define TRTA, el SMARCB1, también es conocido como INI1, hSNF5, BAF47. Se trata de un gen supresor de tumor, localizado en 22q11.23, que hace parte de un complejo de restructuración de la cromatina dependiente de trifosfato de adenosina (ATP) con switch (SWI) y sacarosa no fermentable (SNF)^{7,8,9,10,11}.

En los casos de pacientes con tumores teratoides rabdoideas atípicos asociados a la pérdida de SMARCB1, no es usual encontrar otras alteraciones genómicas.

Se han descrito, en menor medida, tumores sin SMARCA4 (pero que retienen SMARCB1); de ahí la relevancia de realizar marcadores de inmunohistoquímica adicionales como el BRG1^{7,8,9,11}.

Caso Clínico

Paciente de 11 años de edad con cuadro de 3 meses de cefalea y diplopía, a quien fue realizada una tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo con contraste, documentándose una lesión intraaxial frontal derecha, con efecto de masa sobre las estructuras adyacentes de aspecto inespecífico de 47 x 48 x 45 mm y una resonancia magnética (RMN) cerebral que mostró una lesión intraaxial frontal derecha de 50

x 47 x 44 mm, con marcado realce del medio de contraste, áreas de degeneración quística o necrosis, y desplazamiento de la línea media, así como herniación transesfenoidal posterior derecha secundaria e incipiente infiltración leptomeníngea.

Fue valorada por el servicio de neurocirugía, y se decidió realizar resección de la lesión, lográndose una resección completa reportada por el equipo de neurocirugía, así como por la resonancia magnética cerebral de control, tomada a las 48 horas del procedimiento quirúrgico. Los estudios de patología demostraron la presencia de un tumor maligno de alto grado (WHO IV), con perfil de inmunohistoquímica que apoya diagnóstico de tumor teratoide/rabdoide atípico, con INI-1 (+) retenido, PGP9.5 (+), CKAE1AE3 (+), cromogranina (-), P53 (-), neurofilamentos (-), miogenina (-), desmina (+), vimentina (+), CD99 (-), PR (-), S100 (+). Los estudios de extensión: citológico del líquido cefalorraquídeo y RMN del neuroeje, fueron negativos.

Se realizó una revisión extrahospitalaria de la patología en un centro fuera del país, donde se confirmó el diagnóstico de un TRTA, con retención de la expresión de INI 1 y pérdida de la expresión del producto Brahma-related gene 1 (BRG1) del gen SMARCA4, por inmunohistoquímica. Los estudios genéticos fueron negativos para mutaciones en la línea germinal. El estudio para la delección del cromosoma 22 fue negativo.

Se consolidó el tratamiento quirúrgico con la administración de la radioterapia externa técnica IMRT hasta 36 Gy craneoespinal, con refuerzo al lecho hasta 54 GY. Posteriormente recibió seis bloques de quimioterapia sistémica con ICE (Ifosfamida, Carboplatino y Etopósido).

En las imágenes de fin de tratamiento y seguimiento, se documenta el estado postoperatorio de craneotomía frontal derecha con área focal de malacia y gliosis en el lóbulo frontal, sin evidencia de lesiones que sugieran residuo o recidiva tumoral.

A la fecha, más de dos años después de la terminación del tratamiento, la paciente se encuentra asintomática y sin evidencia de recaída.

Discusión

El tumor rabdoide teratoide atípico es una patología infrecuente en la edad pediátrica; se estima entre un 1 % - 2 % de las neoplasias de alto grado del SNC^{12,13}.

Aproximadamente un 70 % de los pacientes son menores de 3 años al debut, con un predominio ligero en el sexo masculino; frecuentemente es subdiagnosticado y se confunde con otro tipo de neoplasias como el meduloblastoma, dada su localización. Aunque puede estar en todo el SNC, tiene un ligero predominio en la fosa posterior^{3,14}.

La estrategia actual de tratamiento incluye la resección quirúrgica, radioterapia y quimioterapia adyuvantes y, en algunos casos, trasplante^{15,16}.

En general, tiene un pronóstico sombrío que se aproxima a los 12 meses de sobrevida. Además, tiene una presentación en la que, al diagnóstico, se puede encontrar metástasis extra craneal hasta en un 40 % de los casos, que puede localizarse en el hígado, pulmón, hueso, piel y ganglios linfáticos de la cabeza y cuello y, por siembra directa de catéteres de derivación ventriculoperitoneal^{1,3,17}.

Su diagnóstico depende principalmente de la evaluación morfológica y la inmunotinción de algunos marcadores, como la falta expresión de la proteína INI1, que se considera altamente sensible y específica para su diagnóstico. Sin embargo, no está en el 100 % de los tumores rabdoideos/teratoides^{1,7}.

En el caso que se presenta, la inmunomarcación del INI1 fue positiva y el estudio genético del cromosoma 22 negativo, pero con pérdida de la expresión del BRG1 por inmunohistoquímica, patrón que ya ha sido reportado previamente en la literatura. Por lo tanto, cabe resaltar que, aunque se conserve la expresión del INI1 (SMARCB1), no se puede descartar el diagnósti-

co de ATRT y, que si se encuentra un patrón de morfología compatible con ATRT, con INI1 positivo, deben realizarse estudios adicionales para afirmar el diagnóstico.

Conclusión

El tumor rabdoide teratoide atípico es una entidad patológica infrecuente, con un pico de presentación en la edad preescolar y con una sobrevida por lo general pobre. La resección máxima segura obtenida, idealmente total, la quimioterapia intratecal y sistémica, así como la quimioterapia de altas dosis con trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas y la radioterapia, han dado lugar a resultados favorables.

La localización infrecuente, una edad fuera del rango típico y el hallazgo del INI1 retenido, con negatividad para el marcador BRG1, hacen de este caso una oportunidad para el aprendizaje, para no descartar el diagnóstico de ATRT, a pesar de la presencia del INI-1. Deben siempre agotarse los estudios disponibles para establecer el diagnóstico.

- **Aspectos éticos:** Los autores declaran que el estudio se ajusta a la Resolución 8430 de 1993; su ejecución fue aprobada y vigilada por el Comité de Ética Independiente del IDC Las Américas auna, el cual cumple con las normas de buenas prácticas clínicas en todas sus actividades.
- **Fuente de financiación:** Los autores declaran que esta investigación no ha recibido becas específicas de agencias del sector público, sector comercial o sin ánimo de lucro.
- **Conflicto de interés:** Los autores manifiestan no tener conflictos de intereses en este estudio.

Referencias

1. Chou Y, Cheng S, Hsieh K, Wang C, Chen S, et al. *Bacillus cereus* septicemia in a patient with acute lymphoblastic leukemia: A case report and review of the literatura. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2016;49(3):448-51. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2013.06.010>.
2. Yoshida M, Akiyama N, Fujita H, Miura K, Miyatake J, et al. et al. Analysis of bacteriemia/fungemia and pneumonia accompanying acute myelogenous leukemia from 1987 to 2001 in the Japan Adult Leukemia Study Group. *Int J Hematol* [Internet]. 2001;93(1):66-73. <https://doi.org/10.1007/s12185-010-0746-y>.
3. Vodopivec I, Rinehart E, Griffin G, Johncilla M, Pecora P, et al. A Cluster of CNS Infections Due to *B. cereus* in the Setting of Acute Myeloid Leukemia: Neuropathology in 5 Patients. *J Neuropathol Exp Neurol* [Internet]. 2015;74(10): 1000–1011. <https://doi.org/10.1097/nen.0000000000000244>
4. Kotiranta A, Lounatmaa K, Haapasalo M. Epidemiology and pathogenesis of *Bacillus cereus* infections. *Microbes Infect* [Internet]. 2000;2(18):189–98. [https://doi.org/10.1016/s1286-4579\(00\)00269-0](https://doi.org/10.1016/s1286-4579(00)00269-0)
5. Bottone EJ. *Bacillus cereus*, a volatile human pathogen. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2010;23(19):382–98. <https://doi.org/10.1128/cmr.00073-09>
6. Ramarao N, Sanchis V. The pore-forming haemolysins of *Bacillus cereus*: A review. *Toxins (Basel)* [Internet]. 2013;5:1119–39. <https://dx.doi.org/10.3390/toxins5061119>
7. Hughes W, Armstrong D, Bodey G, et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2002;34:730–51. <https://doi.org/10.1086/339215>
8. Turnbull P, Sirianni N, LeBron C, et al. MICs of selected antibiotics for *Bacillus anthracis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus thuringiensis*, and *Bacillus mycoides* from a range of clinical and environmental sources as determined by the Etest. *J Clin Microbiol*. 2004;42:3626–34.
9. Tusgul S, Prod'hom G, Senn L, Meuli R, Bochud P, et al. *Bacillus cereus* bacteraemia: comparison between haematologic and nonhaematologic patients. *New Microbe and New Infect* [Internet]. 2017; 15: 65–71. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2016.11.011>
10. Denham J, Nanjappa S, Greener J. *Bacillus cereus* Typhlitis in a Patient with Acute Myelogenous Leukemia: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Infect Dis* [Internet]. 2018; 2018: 7510715. <https://doi.org/10.1155/2018/7510715>
11. Inoue D, Nagai Y, Mori M, Nagano S, Takiuchi Y, et al. Fulminant sepsis caused by *Bacillus cereus* in patients with hematologic malignancies: Analysis of its prognosis and risk factors. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2010;51:860–69. <https://doi.org/10.3109/10428191003713976>
12. Gaur A, Patrick C, McCullers J, Flynn M, Pearson T, et al. *Bacillus cereus* bacteremia and meningitis in immunocompromised children. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2001;32: 1456–62. <https://doi.org/10.1086/320154>
13. Gilden D, Cohrs RJ, Mahalingam R, Nagel M. Varicella zoster virus vasculopathies: Diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis, and treatment. *Lancet Neurol* [Internet]. 2009;8:731–40. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(09\)70134-6](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(09)70134-6)
14. Ikeda M, Yagihara Y, Tatsuno K, Okazaki M, Okugawa S, Moriya K. Clinical characteristics and antimicrobial susceptibility of *Bacillus cereus* blood stream infections. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* [Internet]. 2015;14:43. <https://doi.org/10.1186/s12941-015-0104-2>

Tratamiento adyuvante de melanoma cutáneo: Indicaciones y alternativas

Adjuvant Treatment of Cutaneous Melanoma - Indications and Alternatives

» Mauricio Lema Medina MD Esp¹ 2*

» Camila Lema Calidonio MD MSc¹.

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

² Clínica SOMA. Medellín - Colombia.

Recibido el 28 de junio de 2020; Aceptado el 28 de julio de 2020

Resumen

La cirugía es la principal modalidad de tratamiento para el melanoma no metastásico, y el melanoma metastásico resecable. Sin embargo, la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 10 años después de cirugía en melanoma estadio III se estima de 24 % a 88 %. Diversos estudios han explorado la opción de terapia adyuvante, incluyendo interferón, inmunoterapia y terapia dirigida con agentes anti BRAF/MEK en pacientes con mutación de BRAF. En este artículo se revisa la evidencia relevante de terapias sistémicas adyuvantes en melanoma cutáneo. El interferón alfa de altas dosis demostró un modesto beneficio en SLE, a expensas de elevada toxicidad y ya no se usa en Colombia. De igual forma, la inmunoterapia con ipilimumab es menos eficaz y más tóxica que la inmunoterapia con nivolumab, un anticuerpo monoclonal anti muerte programada 1 (anti-PD1) en un estudio que incluyó pacientes con estadios IIIB-IV luego de resección completa. Pembrolizumab, otro anti-PD1, también es eficaz después de resección en melanoma estadio III (con depósito tumoral ganglionar > 1 mm). Para pacientes con mutación de BRAF V600, la terapia dirigida oral con dabrafenib más trametinib por un año es una alternativa para estadio III (con depósito tumoral ganglionar > 1 mm). La selección de la terapia a administrar depende de factores clínicos como estadio y moleculares. En general, se recomienda alguna forma de terapia adyuvante con anti-PD1 o terapia dirigida en melanoma reseca-dos con alto riesgo de recaída.

Palabras clave: Melanoma; quimioterapia adyuvante; sobrevida.

Abstract

Surgery is the main treatment modality for non-metastatic melanoma, and resectable metastatic melanoma. However, 10-year disease-free survival (DFS) after surgery for stage III melanoma ranges from 24% to 88%. Several studies have explored the option of adjuvant therapy, including interferon, immunotherapy, and targeted therapy with anti-BRAF / MEK agents in patients with a BRAF mutation. This article reviews the relevant evidence for adjuvant systemic therapies in cutaneous melanoma. High-dose interferon alpha demonstrated modest benefit in SLE, at the expense of high toxicity, and is no longer used in Colombia. Similarly, immunotherapy with ipilimumab is less effective and more toxic than immunotherapy with nivolumab, an anti-programmed death 1 (anti-PD1)

* **Autor para correspondencia:** Mauricio Lema Medina. MD, Hemato oncólogo. Departamento Hematología y Oncología Clínica de Oncología Astorga y Clínica SOMA. **Correo electrónico:** mauriciolema@yahoo.com
Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.111>
Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Artículo en Acceso Abierto. Licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

monoclonal antibody in a study that included patients with stage IIIB-IV after complete resection. Pembrolizumab, another anti-PD1, is also effective after resection in stage III melanoma (with nodal tumor deposit > 1 mm). For patients with a BRAF V600 mutation, oral targeted therapy with dabrafenib plus trametinib for one year is an alternative for stage III (with nodal tumor deposit > 1 mm). The treatment selection to be administered depends on clinical factors such as stage and molecular. In general, some form of adjuvant anti-PD1 therapy or targeted therapy is recommended in resected melanoma at high risk of relapse.

Keywords: Melanoma; chemotherapy adjuvant; survival.

Introducción

El melanoma cutáneo estadio III se caracteriza por compromiso de ganglios regionales, y se asocia a supervivencia melanoma-específica a diez años, que oscila entre 24 % y 88 %¹. El riesgo alto de recidiva y muerte en este subgrupo de pacientes, es el ímpetu que ha guiado a más de 20 años de investigación, el papel de la terapia sistémica adyuvante. En este artículo se discuten las indicaciones y alternativas disponibles para melanoma cutáneo. *La Tabla 1* resume los hallazgos de los diferentes estudios en mención.

La etapa III en la octava clasificación de melanoma del Comité Conjunto Estadounidense de Cáncer (AJCC)

En la octava clasificación de la AJCC de melanoma se hizo una revisión sustancial de las definiciones de etapa III, para demarcar mejor la extraordinaria heterogeneidad que existe entre sus distintos subgrupos. La supervivencia melanoma-específica a diez años de 88 %, 77 %, 60 % y 24 % para estadios IIIA, IIIB, IIIC, y IIID, respectivamente¹. Sin embargo, los estudios que se analizan, fueron realizados con clasificaciones que no tenían el grado de granularidad presente. Por ejemplo, la categoría IIID es nueva, y no aparece en los criterios de inclusión de los estudios en su publicación original. En este documento se reflejan las etapas en los criterios de inclusión y exclusión como si los estudios se hubieran realizado en la era actual.

Interferón alfa

En la última década del siglo 20 se publicaron varios estudios con interferón alfa en ambos lados del Atlántico. Los estudios norteamericanos fueron realizados por el Grupo Cooperativo de Oncología del Este (ECOG, por sus siglas en inglés) con los estudios E1684, E1690 y E1694, que exploraron el beneficio de la administración de altas dosis de interferón alfa²⁻⁵.

En Europa se realizó el estudio EORTC 18991, que exploró la utilización de interferón alfa peguilado por varios años contra observación^{6,7}. Tanto en los estudios de la ECOG como de la EORTC se incluyeron pacientes con compromiso ganglionar regional. Una particularidad especial de los estudios de la ECOG, es que también incluyeron pacientes T4 No (etapas IIB y IIC de la clasificación actual), y se constituyen en los únicos estudios en incluir este subgrupo de pacientes. La adición de interferón adyuvante mejora la supervivencia libre de recaída, con un impacto modesto en la supervivencia general. En un metaanálisis que incluyó más de 17 estudios con 10.345 pacientes, se concluye que la adyuvancia con interferón se asocia a una reducción de riesgo relativo del 9 %⁸. El beneficio en la supervivencia libre de recaída con altas dosis de interferón se mantiene luego de 16 años de seguimiento mediano⁹.

Los autores constatan en esa misma publicación que la supervivencia general en el análisis agrupado de los estudios E1684 y E1690, se desvaneció.

El modesto impacto del interferón en la supervivencia general, así como su elevada toxicidad y costo, se reflejaron en su baja adopción

Tabla 1. Estudios modernos de terapia sistémica adyuvante en melanoma cutáneo.

	EORTC 18071		CheckMate-238		KEYNOTE 054		COMBI-AD	
Número de pacientes incluidos	951		906		1019		870	
Estadios	III		III B-C IV		III A-C		III A-C BRAF mutado	
Brazos de tratamiento	ipilimumab* * (n=475)	placebo* * (n=476)	nivolumab (n=453)	ipilimumab (n=453)	pembrolizuma b (n=514)	placebo (n=505)	dabrafenib + trametinib (n=438)	placebo (n=432)
Supervivencia libre de recurrencia	46.5 %	34.8 %	70.5 %	60.8 %	75.4 %	61.0 %	58.0 %	39.0 %
Tiempo de seguimiento	3 años		12 meses		12 meses		3 años	
HR*	0.75 (IC 95 %: 0.64–0.90; P<0.001)		0.65 (IC 97.56 %: 0.51 – 0.83; P<0.001)		0.57 (IC 98.4 %: 0.43 – 0.74; P<0.001)		0.47% (IC 95 %: 0.39-0.58; P<0.001)	
Porcentaje de discontinuación por toxicidad	49.0 %	4.0 %	3.5 %	30.0 %	13.0 %	1.6 %	26.0 %	3.0 %
Toxicidades grado 3/4	54.0 %	25.0 %	25.4 %	55.2 %	31.6 %	18.5 %	41.0 %	14.0 %
*Hazard ratio o cociente de riesgo; IC= intervalo de confianza; P: valor p.								
**En el grupo de ipilimumab, cinco pacientes (1 %) fallecieron secundario a eventos adversos, mientras que ningún paciente falleció en el grupo placebo debido a estos.								

por la comunidad oncológica, como se evidencia con placebo como brazo control de muchos de los estudios subsecuentes.

Ninguno de los interferones discutidos en este apartado están disponibles actualmente en Colombia.

Ipilimumab

La activación de los linfocitos T citotóxicos por intermedio de las células presentadoras de antígeno se puede restablecer con ipilimumab, un anti-CTLA4. La eficacia de la inmunoterapia con ipilimumab se estableció en melanoma metastásico en 2010 ¹⁰. El paso lógico siguiente fue explorar el beneficio potencial de ipilimumab adyuvante. El estudio EORTC 18071 comparó altas dosis de ipilimumab contra placebo en pacientes con melanoma reseado etapa III ¹¹. Para

ser incluidos en el estudio, los pacientes debían tener una resección completa del melanoma con márgenes adecuados del tumor primario y, además, se requería la realización de vaciamiento ganglionar regional. Se incluyeron 951 pacientes con melanoma cutáneo etapa III (se excluyeron pacientes con metástasis ganglionar de ≤ 1 mm, o con metástasis en tránsito). El brazo experimental consistió en ipilimumab 10 mg/kg cada 21 días, seguido por la misma dosis cada tres meses, hasta por tres años. El brazo control recibió placebo. Después de cinco años de seguimiento, la supervivencia libre de recurrencia fue de 40.8 % en el grupo de ipilimumab, comparado con 30.3 % en el grupo placebo. Lo que constituyó una reducción del 24 % en la probabilidad de recurrencia para el brazo con ipilimumab. La supervivencia general a cinco años fue también superior con ipilimumab (65.4 % en

el grupo de ipilimumab comparada con 54.4 % en el grupo placebo), así como la supervivencia libre de metástasis (48.3 % en el grupo de ipilimumab, comparado con 38.9 % en el grupo placebo) ¹¹.

Los eventos adversos grado 3 o 4 ocurrieron en 54.1 % de los pacientes con ipilimumab, comparado con 26.2 % en el grupo placebo. Las toxicidades inmuno-relacionadas fueron también mayores en el grupo de ipilimumab (41.6%, comparadas con 2.7 % en el grupo placebo). Cinco pacientes (1.1 %) en el brazo de ipilimumab fallecieron por eventos adversos inmunomediados ¹¹.

En octubre de 2015 la Agencia de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó adyuvancia con ipilimumab en dosis altas para pacientes con melanoma etapa III.

El estudio E1609 demostró que la supervivencia libre de recaída fue esencialmente idéntica al comparar ipilimumab 10 mg/kg contra 3 mg/kg, con una reducción modesta en la toxicidad ¹².

Inhibidores de PD1

Los agentes anti PD1 nivolumab y pembrolizumab se convirtieron en un estándar de tratamiento para pacientes con melanoma avanzado. Estos agentes causan la activación de los linfocitos T efectoras, al bloquear retenes inmunológicos que involucran PD1. Tanto el nivolumab como el pembrolizumab demuestran mejor supervivencia general al compararlos con dacarbazina e ipilimumab, respectivamente ^{13,14}. Como ocurrió con ipilimumab, tanto nivolumab como pembrolizumab han sido estudiados en el entorno adyuvante.

En el estudio CheckMate-238 se incluyeron 906 pacientes con melanoma y resección completa de alto riesgo ¹⁵. El brazo experimental consistió en nivolumab 3 mg/kg intravenoso, cada dos semanas, por un año. El brazo control fue ipilimumab 10 mg/kg. El desenlace principal fue la supervivencia libre de recaída. Se incluyeron pacientes: ≥ 15 años de edad, desempeño ECOG 0/1, etapas IIIB-D reseçados. Se requirió linfadenectomía regional completa o resección dentro de 12 semanas antes de la aleatorización. Tam-

bién se incluyeron pacientes metástasis (etapa IV) reseçados, incluyendo metástasis del sistema nervioso central. Los principales criterios de exclusión incluyeron: melanoma ocular o uveal, historia de enfermedad autoinmune, antecedente de otra neoplasia maligna sin remisión completa por los últimos tres años antes de la aleatorización, requerimiento de uso continuo de glucocorticoide sistémico, y antecedente de terapia sistémica previa para el melanoma ¹⁵.

Luego de un seguimiento mediano de 18.5 meses se documentó la superioridad del nivolumab sobre el ipilimumab, con un cociente de riesgo de 0.65 (supervivencia libre de recaída a los 12 meses de 70.5 % vs. 60.8 %, a favor de nivolumab). La superioridad de nivolumab fue independiente de la expresión de PD-L1 o de mutación del BRAF en las células tumorales. El beneficio de nivolumab sobre ipilimumab se mantuvo con el seguimiento a 36 meses (58 % comparado con 45 %, a favor de nivolumab) ¹⁶. Cabe anotar que el CheckMate-238 es único en la literatura adyuvante en melanoma, que ha incluido pacientes con enfermedad metastásica (etapa IV) con resección completa.

Las toxicidades grado 3/4 fueron mayores en el brazo de ipilimumab al compararlo con nivolumab (55.2 % y 25.4 %, respectivamente). Las toxicidades más comunes con nivolumab incluyeron: fatiga, diarrea, prurito, exantema, náuseas, artralgias e hipotiroidismo. Los eventos adversos con ipilimumab fueron similares, pero en mayor proporción, particularmente la diarrea. La discontinuación del tratamiento por eventos adversos ocurrió en 3.5 % de los pacientes del brazo de nivolumab, comparado con 30% en el de ipilimumab ¹⁵.

En diciembre de 2017 se aprobó nivolumab por la FDA en los Estados Unidos. Posteriormente, el Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) de Colombia expidió registro sanitario para nivolumab adyuvante.

El KEYNOTE-054 es un estudio placebo controlado en el que se incluyeron 1.019 pacientes con melanoma etapa IIIA de alto riesgo IIIB, IIIC y IIID, de la nueva clasificación, a los que se les realizó resección completa, incluyendo disección ganglionar regional en las 13 semanas

previas a la inclusión. Se excluyeron pacientes con metástasis ganglionar de ≤ 1 mm¹⁷. Los criterios de exclusión fueron: metástasis en tránsito, infecciones no controladas, historia de enfermedad autoinmune, requerimiento de uso continuo de glucocorticoide sistémico, y antecedente de terapia sistémica previa para el melanoma. El brazo experimental consistió en pembrolizumab 200 mg intravenoso cada tres semanas, por 18 dosis. La supervivencia libre de recaída a los 12 meses en el grupo que recibió pembrolizumab fue de 75.4%, comparada con 61.0 % en el grupo placebo¹⁷. Al igual que en el CheckMate-238, el beneficio se observó a través de todos los niveles de expresión en las células tumorales de PD-L1. El beneficio también se observó en pacientes con mutación del BRAF. A diferencia del estudio con nivolumab, el estudio con pembrolizumab incluyó pacientes con etapas IIIA. La supervivencia libre de recaída a los 18 meses con pembrolizumab fue superior en este subgrupo de pacientes con 89 %, comparada con 76.8 %.

Los eventos adversos grado 3/4 con pembrolizumab ocurrieron en 31.6 % de los pacientes, y el 13 % suspendió el tratamiento por toxicidad¹⁷.

En febrero 15 de 2019, se aprobó nivolumab por la FDA en los Estados Unidos. En Colombia, el pembrolizumab no tiene registro sanitario para terapia adyuvante en melanoma al momento de elaboración de este documento.

Terapia dirigida

Se ha establecido que la mutación del BRAF en la posición V600 constituye un poderoso conductor que fomenta el fenotipo oncológico en melanoma. También se ha demostrado beneficio en melanoma avanzado BRAF mutado con el uso de agentes anti-BRAF solos, o con la inhibición dual de la vía de señalización con la coadministración de agentes anti-MEK¹⁸.

En el estudio COMBI-AD se incluyeron 870 pacientes con melanoma cutáneo etapas III resecaos (también disección ganglionar regional), con mutación de BRAF V600E o V600K¹⁹. Se incluyeron pacientes ≥ 18 años de edad, melanoma cutáneo etapa III (en etapa IIIA se

requería micrometástasis de >1 mm de diámetro mayor, y se excluyeron las metástasis en tránsito), además de extirpación completa con linfadenectomía regional completa o resección, 12 semanas antes de la aleatorización, con desempeño ECOG 0/1. El brazo experimental recibió un año de dabrafenib (un inhibidor oral de BRAF) 150 miligramos vía oral, dos veces al día, y trametinib (un agente anti-MEK), 2 mg vía oral cada día. El brazo control recibió placebos¹⁹.

Luego de un seguimiento mediano de 2.8 años, la supervivencia libre de recaída fue superior con dabrafenib/trametinib que la del placebo (67 % comparado con 44 %, respectivamente), con un cociente de riesgo de 0.47. La supervivencia libre de metástasis a distancia también fue superior con dabrafenib/trametinib (cociente de riesgo de 0.51)¹⁹. Los pacientes con etapas IIIA derivaron el mismo beneficio que los pacientes con enfermedad más avanzada.

El beneficio de supervivencia libre de recaída se mantuvo luego de 44 meses de seguimiento mediano²⁰ y utilizando el modelo mixto de tasa de curación de Weibull, se postula una tasa de curación del 54 % en el grupo tratado con dabrafenib/trametinib, comparado con 37 % en el grupo placebo.

La terapia con dabrafenib y trametinib se asoció a eventos adversos grado 3/4 en el 41 % de los pacientes. Los más comunes fueron pirexia, fatiga, náuseas, cefalea, escalofríos y diarrea. El tratamiento fue interrumpido en 66 % de los pacientes y la dosis se redujo en 38 %. La discontinuación de tratamiento por eventos adversos ocurrió en 26% de los pacientes²⁰.

Impacto del manejo de ganglios regionales en la aplicación de los estudios de terapia adyuvante

Como se ha explicado, todos los estudios de terapia sistémica adyuvante en melanoma etapa III requerían la disección ganglionar regional como parte de sus criterios de inclusión. Pero la evolución de la investigación clínica en los aspectos quirúrgicos del manejo de melanoma

etapa III también ha sucedido en forma paralela y, el estándar de manejo actual, no requiere de la realización de disección ganglionar regional en todos los pacientes con melanoma con ganglio centinela positivo, al no impactar la supervivencia general^{21,22}. Es aparente que el criterio de inclusión que exige la realización de disección ganglionar regional no va a ser aplicable a una proporción importante de pacientes con melanoma etapa III. En la opinión de los autores, esta dificultad es más teórica que real, al proceder con terapia sistémica adyuvante en los pacientes con etapa III que hayan completado el tratamiento locoregional requerido, y que sean candidatos a terapia adyuvante (especialmente, si se documenta metástasis ganglionar >1 mm en su diámetro mayor, en el ganglio centinela).

Comentario final

La terapia sistémica adyuvante ha demostrado mejorar la supervivencia libre de recaída en melanoma cutáneo de alto riesgo resecao, definido como compromiso significativo de los ganglios linfáticos regionales o metástasis. Los estudios no fueron diseñados para mostrar beneficios en la supervivencia general, y no la han demostrado hasta la fecha. Sin embargo, se continúa el seguimiento de estas cohortes, y es posible que se tenga mayor claridad en el futuro sobre el impacto de estas tecnologías en la supervivencia general.

Las opciones de terapia adyuvante disponibles en Colombia se circunscriben a la combinación de dabrafenib más trametinib, para pacientes con mutación BRAF V600, o nivolumab, ambas por un año. Para pacientes con mutación BRAF etapa IIIA candidato a adyuvancia, se recomienda la combinación dabrafenib más trametinib, pues fue incluida en el estudio clínico de referencia. De igual forma, son candidatos a terapia anti BRAF/MEK el mismo grupo de pacientes con enfermedad autoinmune no endocrina o pacientes que requieran esteroides sis-

témicos. Para pacientes con la misma mutación etapa IV resecao, se recomienda nivolumab, pues fueron incluidos en el estudio de referencia. Los autores conceptúan que nivolumab es también una alternativa razonable en Colombia para terapia adyuvante en etapa IIIA sin mutación BRAF, pues existe evidencia contundente de su beneficio en estudios con terapia anti-PD1. En otros escenarios en los que las indicaciones de ambas estrategias sean viables, se debe aplicar el juicio clínico, así como la consideración de otras variables como conveniencia, acceso y costo.

Conclusión

En conclusión, para pacientes con melanoma de alto riesgo resecao se recomienda tratamiento adyuvante sistémico con agentes anti PD1 como nivolumab o pembrolizumab. También es una opción la terapia dirigida con dabrafenib más trametinib adyuvante en pacientes con mutación de BRAF. La selección de la modalidad a practicar depende de variables clínicas y biológicas que se deciden en la interacción médico-paciente.

- **Fuente de financiación:** Los autores no declaran fuente de financiación.
- **Conflicto de interés:** Los autores declaran las siguientes relaciones que podrían generar sesgo. Mauricio Lema Medina: **LILLY** (conferencias), **BMS** (conferencias, consultorías, becas de investigación), **MSD** (becas de investigación), **ROCHE** (conferencias, consultorías, becas de investigación), **NOVARTIS** (conferencias), **AZTRA-ZENECA** (conferencias, consultoría), **BOEHRINGER-INGELHEIM** (conferencias, consultoría), **PFIZER** (conferencias, becas de investigación), **ABBVIE** (conferencias), **AMAREY** (conferencias, becas de investigación). Camila Lema Calidonio declara no tener ningún conflicto de interés.

Referencias

- Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long G V., et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J [Internet]*. Clin. 2017;67(6):472–92. <https://doi.org/10.3322/caac.21409>
- Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: The Eastern Cooperative Oncology Group trial EST 1684. *J Clin Oncol [Internet]*. 1996;14(1):7–17. <https://doi.org/10.1200/jco.1996.14.1.7>
- Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, Sondak V, Ernstoff MS, Rao U. A Pooled Analysis of Eastern Cooperative Oncology Group and Intergroup Trials of Adjuvant High-Dose Interferon for Melanoma. *Clin Cancer Res [Internet]*. 2004;10(5):1670–7. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-1103-3>
- Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, Richards J, Flaherty LE, Ernstoff MS, et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: First analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol [Internet]*. 2000;18(12):2444–58. <https://doi.org/10.1200/jco.2000.18.12.2444>
- Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA, Sondak VK, Agarwala SS, Ernstoff MS, et al. High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: Results of intergroup trial E1694/S9512/C509801. *J Clin Oncol [Internet]*. 2001;19(9):2370–80. <https://doi.org/10.1200/jco.2001.19.9.2370>
- Eggermont AM, Suciú S, Santinami M, Testori A, Kruit WH, Marsden J, et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet [Internet]*. 2008;372(9633):117–26. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)61033-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)61033-8)
- Eggermont AM, Suciú S, Testori A, Santinami M, Kruit WH, Marsden J, et al. Long-term results of the randomized phase III trial EORTC 18991 of adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation in resected stage III melanoma. *J Clin Oncol [Internet]*. 2012;30(31):3810–8. <https://doi.org/10.1200/jco.2011.41.3799>
- Mocellin S, Lens MB, Pasquali S, Pilati P, Chiarion Sileni V. Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2013;2013(6). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008955.pub2>
- Najjar YG, Puligandla M, Lee SJ, Kirkwood JM. An updated analysis of 4 randomized ECOG trials of high-dose interferon in the adjuvant treatment of melanoma. *Cancer [Internet]*. 2019;125(17):3013–24. <https://doi.org/10.1002/cncr.32162>
- Hodi FS, O`Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *Ne [Internet]*. 2010;363:711–23. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1003466>
- Eggermont AM, Chiarion-sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med [Internet]*. 2016;375(19):1845–55. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611299>
- Tarhini AA, Lee SJ, Hodi FS, Rao UNM, Cohen GI, Hamid O, et al. A phase III randomized study of adjuvant ipilimumab (3 or 10 mg/kg) versus high-dose interferon alfa-2b for resected high-risk melanoma (U.S. Intergroup E1609): Preliminary safety and efficacy of the ipilimumab arms. *J Clin Oncol [Internet]*. 2017;35(15_suppl, 9500–9500). <https://doi.org/10.1200/jco.19.01381>
- Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med [Internet]*. 2014;372:320–30. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1412082>
- Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, Zurawski B, Kim SW, Carcereny Costa E, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med [Internet]*. 2019;381(21):2020–31. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1910231>
- Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandalá M, Gogas H, Arance AM, Dalle S, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med [Internet]*. 2017;377(19):1824–35. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30494-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30494-0)
- Weber JS, Vecchio M Del, Mandala M, Gogas H, Arance AM, Dalle S, et al. Melanoma and other skin tumours. *Ann Oncol [Internet]*. 2019;30(Supplement 5):533–4.
- Eggermont A, Blank C, Mandala M, Long G, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med [Internet]*. 2018;378(19):1789–801. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802357>
- Robert C, Grob J, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, et al. Five-Year

- Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2019;381(7):626–36. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1904059>
19. Long G V., Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;377:1813–23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708539>
 20. Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, Santinami M, Atkinson V, Mandal M, et al. Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600–Mutant Stage III Melanoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2018;36(35):3441–9. <https://doi.org/10.1200/jco.18.01219>
 21. Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer N, Berking C, et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre , randomised , phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2016;2045(16):1–11. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(16\)00141-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(16)00141-8)
 22. Faries M, Thompson J, Cochran A, Andtbacka R, Mozzillo N, Zager J, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;376(23):2211–22. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1613210>

Craneofaringioma en pediatría: Diagnóstico y tratamiento

Craniopharyngioma in pediatrics: diagnosis and treatment

» Edgar Cabrera-Bernal MD Esp¹* 

¹ Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia, Bogotá – Colombia.

Recibido el 30 de diciembre de 2019; Aceptado el 26 de marzo de 2020

Resumen

Los craneofaringiomas (CF) son tumores raros de baja malignidad histológica, que surgen a lo largo del conducto craneofaríngeo. Los dos subtipos histológicos, craneofaringioma adamantinomatoso (CFA) y papilar (CFP), difieren en su origen y distribución por edad. Los CFA se diagnostican con un pico de incidencia bimodal (5–15 años y 45–60 años), mientras que los CFP se presentan exclusivamente en adultos, principalmente en la quinta y sexta décadas de la vida. Los CFA son generados por mutaciones somáticas en CTNNB1, codificador de β -catenina y son predominantemente de aspecto quístico. Los CFP albergan mutaciones somáticas en BRAF V600E y son típicamente tumores sólidos. Las manifestaciones clínicas de hipertensión endocraneana, compromiso visual o deficiencias endocrinas, sirven de alerta para solicitar imágenes. El tratamiento comprende generalmente neurocirugía y radioterapia (RT); la quimioterapia intraquística se usa en el CFA monoquístico. Aunque la supervivencia a largo plazo es alta, con frecuencia se ven afectadas la calidad de vida y la función neuropsicológica, debido a la proximidad anatómica al quiasma óptico, el hipotálamo y la glándula pituitaria. La afectación hipotalámica por el tumor y las lesiones secundarias al tratamiento, con frecuencia resultan en obesidad hipotalámica y déficits neuropsicosociales.

Palabras clave: Craneofaringioma; pediatría; clasificación; fisiopatología; diagnóstico, diagnóstico por imagen; cirugía; radioterapia; tratamiento farmacológico.

Abstract

Surgery is the main treatment modality for non-metastatic melanoma, and resectable metastatic melanoCraniopharyngiomas (CP) are rare tumors of low histological malignancy that arise along the craniopharyngeal duct. The two histological subtypes, adamantinomatous craniopharyngioma (ACP) and papillary (PCP), differ in origin and distribution by age. ACPs are diagnosed with a bimodal incidence peak (5–15 years and 45–60 years), while PCPs occur exclusively in adults, mainly in the fifth and sixth decades of life. ACPs are generated by somatic mutations in CTNNB1, encoder of β -catenin and are predominantly cystic in appearance. PCPs have somatic mutations in BRAF V600E and are typically solid tumors. The clinical manifestations of endocranial hypertension, visual compromise or endocrine deficiencies should alert us to request images. The treatment generally includes neurosurgery and radiotherapy (RT); Intracystic chemotherapy is used in monocystic ACP. Although long-term survival is high, quality of life and neuropsychological function are frequently

* **Autor para correspondencia:** Edgar Cabrera-Bernal. Médico Cirujano, Oncohematólogo Pediatra. Hospital Pediátrico La Misericordia.

Correo electrónico: edgarcabrerabernal@gmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.112>

Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Artículo en Acceso Abierto. Licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

affected, due to the anatomical proximity to the optic chiasma, the hypothalamus and the pituitary gland. Hypothalamic involvement by the tumor and injuries secondary to treatment often result in hypothalamic obesity and neuropsychosocial deficits.

Keywords: Craniopharyngioma; pediatrics; classification; physiopathology; diagnosis; diagnostic imaging; surgery; radiotherapy; drug therapy.

Introducción

Los craneofaringiomas (CF) son tumores poco frecuentes; surgen de los remanentes ectodérmicos de la hendidura de Rathke o de otro epitelio embrionario. Su histología es de bajo grado (WHO I) y se localiza con frecuencia en el área selar y paraselar¹. El tratamiento del CF puede incluir una combinación de cirugía, radioterapia, drenaje quístico o interferón α (IFN α) intraquístico. El tratamiento del craneofaringioma recidivante depende del tratamiento inicial. La supervivencia global a 20 años es alta, entre 87 al 95 %, sin embargo, la calidad de vida a largo plazo con frecuencia se ve afectada debido a las secuelas causadas por la proximidad del tumor al eje hipotálamo-hipófisis y al quiasma óptico, además de los efectos secundarios del tratamiento².

Esta revisión pretende dar una visión general de la fisiopatología, diagnóstico, tratamiento y secuelas del CF en pediatría, con el fin de actualizar el abordaje de esta patología.

Se realizó una búsqueda de la literatura con los respectivos terminos Mesh, para proceder a establecer estrategias de búsqueda. Las búsquedas se hicieron en Medline (PubMed), Embase, Google académico y Lilacs. Se limitaron los artículos a los idiomas inglés y español y no hubo restricciones por fecha de publicación.

Epidemiología

Los craneofaringiomas son tumores poco frecuentes, con una incidencia 0.13 a 2 casos por 100.000 personas/año, representando cerca del 5 al 11 % de todos los tumores intracraneales en pediatría y el 50 % de los tumores selares y paraselares 1-7. Cerca del 30 al 50 % son diagnosticados durante la infancia y la adolescencia³.

Hay dos subtipos histológicos, craneofarin-

gioma adamantinomatoso (CFA) y papilar (CFP). El CFA tiene una presentación bimodal: un primer pico de incidencia entre los 5 y 15 años y un segundo pico en edad adulta, entre 45 y 60 años^{5,8}.

En la edad pediátrica, el CFA con quistes es el más frecuente⁹. Se han reportado muy pocos casos en fetos y en neonatos¹⁰⁻¹².

El CFP es prácticamente exclusivo de adultos, con una edad promedio de presentación entre 40 y 55 años¹³; en estudios poblacionales no se ha evidenciado predilección por género o raza^{3,14,15}.

Se han descrito casos en una misma familia^{16,17}, pero no se ha identificado alguna susceptibilidad genética o factores predisponentes.

Supervivencia y morbilidad

Los estudios han reportado que, en promedio, la mortalidad global en el CF es de tres a cinco veces mayor que la observada en la población general¹⁸. La supervivencia global descrita en cohortes pediátricas varía del 83 % al 96 % a los 5 años¹⁹, del 65 % al 100 % a los 10 años^{20,21} y del 62 % a los 20 años.

La morbilidad a largo plazo está asociada con factores del comportamiento del tumor o por el tratamiento, tales como enfermedad progresiva con recurrencias múltiples, enfermedad cerebrovascular, como dilataciones fusiformes de la arteria carótida²² y deficiencias neuroendocrinas crónicas^{20,21,23-25}. En el CF se ha informado hígado graso no alcohólico, que conduce a cirrosis hepática, secundaria a obesidad hipotalámica mórbida^{20,21,26-28}.

Los pacientes con CF tienen una tasa de mortalidad aumentada de 3 a 19 veces más que la población general, por enfermedad cardiovascular asociada con síndrome metabólico. Se

observa una tasa de riesgo cardiovascular mayor en mujeres con CF potencialmente causada por deficiencia de estrógenos debido a hipogonadismo central ²⁹.

Patología y genética molecular

Los CF se clasifican en dos subtipos: CFA y CFP; los CFA en el 95 % muestran mutaciones somáticas en el exón 3 del gen de la proteína β -catenina (CTNNB1) que afectan los residuos reguladores involucrados en la estabilidad de la proteína ³⁰⁻³². La consecuencia de estas mutaciones es que la β -catenina no se puede degradar de manera eficiente, se acumula dentro de la célula, y sobreactiva la vía WNT / β -catenina, una vía crítica tanto en la fisiología normal, como en la enfermedad, incluyendo el cáncer ^{33,34}. Los análisis de modelos murinos han revelado que los grupos de células que acumulan β -catenina, actúan como “centros” de señalización dentro del tumor. Estos grupos secretan una gran cantidad de factores de crecimiento y citoquinas, incluyendo sonic hedgehog (SHH), citoquinas como IL-1 e IL-6 y factores de crecimiento, como factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento de fibroblastos, WNT, factor de crecimiento transformante β y proteínas morfogenéticas óseas, entre otros, que activan vías específicas en las células tumorales circundantes cercanas ^{1,35-37}.

Los CFP también tienen baja tasa de mutaciones (15 mutaciones por megabase). Hasta el momento sólo se han detectado las mutaciones somáticas en BRAFV600E, cuya expresión se ha observado en la gran mayoría de las células tumorales ^{32,38,39}. El BRAF es un regulador de la vía MAPK, que controla muchos procesos fisiológicos y frecuentemente está disregulada en cáncer. EN CFP la activación de la vía MAPK se limita a unas pocas células tumorales basales que rodean los núcleos fibrovasculares, que son estructuras que contienen estroma y vasos sanguíneos rodeados por un epitelio de revestimiento que sustenta el crecimiento tumoral ^{39,40}.

Con base en estos recientes hallazgos en genética molecular, la terapia dirigida ha proporcionado nuevas perspectivas prometedoras

para el tratamiento de CFP que albergan mutaciones BRAF-V600E, detectadas exclusivamente en la CFP de inicio en la edad adulta ².

Diagnóstico

Cuadro Clínico

El diagnóstico de CF en pediatría generalmente es tardío, se realiza años después de la aparición de los síntomas ⁴¹. En un estudio se evidenció que la mediana de duración de los síntomas antes del diagnóstico fue de seis meses con un rango de 0.1 a 108 meses ⁴². El cuadro clínico es caracterizado por hipertensión endocraneana (cefalea, náuseas, vómito) en el momento del diagnóstico.

Los CF, por su localización selar/paraselar, pueden afectar la función endocrina evidenciada en el 52 a 87% de los casos, y por su cercanía con el quiasma y nervios ópticos, puede generar déficit visual, reportado en 62 al 84 % de los pacientes ^{43,44}. En algunos pacientes el CF puede progresar y crecer con extensión al tercer ventrículo y generar hidrocefalia. Es muy raro que se extienda a fosa posterior y en este caso, se puede manifestar con ataxia, cefalea, diplopía o hipoacusia ⁴⁵.

Las deficiencias endocrinas son frecuentemente causadas por el compromiso del tumor del eje hipotálamo-hipofisario o secundarias al tratamiento y pueden afectar la secreción de la hormona de crecimiento (75 % de los pacientes), hormonas estimulantes gonodotropas (40 % de los pacientes), hormona estimulante de la tiroides (25 % de los pacientes), hormona adrenocorticotrópica (25 % de los pacientes) o manifestarse con diabetes insípida (17 al 27 % de los pacientes). Los déficits endocrinos son la primera manifestación clínica en el 40-87 % de los pacientes diagnosticados con CF ⁴⁶⁻⁴⁸. Entre de las manifestaciones clínicas también se han evidenciado tasas de crecimiento anormalmente bajas ⁴¹.

Aunque la obesidad hipotalámica es una secuela frecuente en el CFA de inicio en la infancia ⁴⁹, el síndrome diencefálico, que conduce a la pérdida de peso severa y la caquexia, también puede ocurrir como un trastorno hi-

potalámico, como en el observado en el 4.3 % de 485 pacientes reportados en el Registro Alemán de Craneofaringioma Infantil^{50,51}.

Una combinación de los síntomas de cefalea, deterioro visual, retraso del crecimiento y/o poliuria/polidipsia es altamente indicativa de CF y la conducta es realizar estudios de neuroimágenes².

Imágenes

La localización más común del CF es supraselar con un componente intraselar menor¹. Aproximadamente el 20 % de los tumores son exclusivamente supraselares y 5 % exclusivamente intraselares⁴⁴. El CFP se caracteriza porque generalmente no está calcificado y tiene un componente primordialmente sólido, mientras que para el CFA, sus características radiológicas se pueden resumir en la llamada regla del 90 %: aproximadamente el 90 % son predominantemente quísticos, el 90 % muestra calcificaciones y 90 % resalta con contraste en las paredes del quiste². En la resonancia magnética (RM) sin contraste, las partes sólidas y las paredes del quiste pueden mostrar una variedad de señales en T1. En las imágenes en T2, los tumores suelen ser hipo e hiperintensos⁵². Esta variabilidad de la señal se debe a la distribución no homogénea de partes calcificadas y a la variación de las señales de las calcificaciones en la RM. Es por esto que, evaluar calcificaciones en el CF, generalmente no es posible con la RM. Las secuencias ideales para la identificación de calcificaciones son T2 o secuencias ponderadas por susceptibilidad (SWI), las cuales se ven obstaculizadas por el contenido de aire de los senos paranasales². Por lo tanto, la tomografía computarizada (TC) sigue siendo el estándar de oro para la identificación de calcificaciones en esta área. La prueba de calcificaciones en imágenes es importante para el diagnóstico diferencial de otras masas selares y para la detección de pequeños restos postoperatorios después de la resección indetectable en la RM.

Hay pocos reportes en la literatura de CP con metástasis espinales⁵³ y de ubicación ectópica, observados a lo largo del sitio quirúrgico⁵⁴. Los principales diagnósticos diferen-

ciales de masas selares/paraselares; en niños son los gliomas de bajo grado y los tumores de células germinales⁵⁵.

Las imágenes de rutina durante el seguimiento podrían limitarse a la RM sin contraste, para disminuir el riesgo potencial de depósitos de gadolinio.

Tratamiento

Cirugía

El manejo quirúrgico, especialmente en niños, sigue siendo controvertido. El mejor tratamiento para el CF es aquel que genere menor morbilidad a largo plazo. El tratamiento puede incluir sólo cirugía o sólo radioterapia (RT), pero más frecuentemente es una combinación de las dos. En los casos de sólo cirugía, implica una resección radical y sería adecuada para tumores que pueden researse completamente sin lesión neurovascular y discapacidad visual^{2,56}.

Evitar el daño hipotalámico irreversible es un objetivo clave en el tratamiento del CF y, para esto, la cirugía limitada y la RT son apropiadas para la mayoría de los pacientes, incluidos aquellos en quienes podría considerarse la cirugía radical. El concepto de cirugía limitada y RT, implica el uso de cirugía para prevenir y aliviar los síntomas y mejorar la respuesta a la RT⁵⁷. La cirugía limitada puede incluir la resección parcial, la fenestración o aspiración del quiste, la colocación del catéter-reservorio de Ommaya o la derivación del líquido cefalorraquídeo (LCR)².

Terapias intraquísticas

Los tratamientos intraquísticos son una opción a la resección quirúrgica en pacientes bien seleccionados con CFA puro o principalmente monoquístico. Es particularmente útil en los pacientes más jóvenes, y pueden ayudar a posponer la RT; deben ser realizados por equipos multidisciplinarios experimentados.

El catéter de Ommaya se puede utilizar para descomprimir la porción quística de manera repetida y, además, para la instilación de sustancias esclerosantes.

El tratamiento con IFN α proporciona la mejor relación beneficio-riesgo, pero se limita a la

porción quística, sin ningún efecto sobre el componente sólido del tumor. Una revisión internacional reciente de 56 niños tratados con IFN α , mostró progresión en 42 pacientes después de un tiempo medio de 14 meses ^{58,59}.

También se han usado la instilación por vía intraquística de isótopos radioactivos como ⁹⁰Yttrium y ³²Phosphorus, o quimioterapia como la bleomicina, pero estos agentes pueden estar asociados con neurotoxicidad irreversible o incluso la muerte, y no han demostrado ser consistentemente eficaces. De hecho, en una revisión reciente, la evidencia disponible no pudo soportar el uso de bleomicina intraquística en niños sobre la base de los beneficios y los efectos secundarios ⁶⁰. Hasta ahora los estudios sobre terapias intraquísticas son pequeños y de baja potencia, con datos limitados para respaldar su uso².

Radioterapia (RT)

La RT puede ser de fotones o protones; en la mayoría de los casos, se administra en el momento de la progresión después de una cirugía previa ⁶¹. En el primer escenario se realizó una resección radical y se presenta una recidiva inesperada. En el segundo escenario se realiza una resección parcial, se hace seguimiento clínico y de imágenes hasta evidenciar progresión. En este escenario es importante tener en cuenta que la extensión de la resección quirúrgica se puede minimizar a la cantidad requerida con la menor morbilidad, porque no se ha demostrado que la cantidad de tumor residual influya en el resultado después de la RT ⁵⁷.

El CF es uno de los tumores cerebrales pediátricos para los que la terapia de protones es muy importante. La RT convencional utiliza rayos X dirigidos desde múltiples direcciones para ajustar la dosis de prescripción al volumen objetivo, a expensas del tejido no objetivo que recibe una dosis colateral asociada con la entrada y salida de los haces transversales. La terapia de protones despliega menos haces que depositan dosis a lo largo de un camino que termina en el objetivo. La dosis al tejido no objetivo se reduce significativamente.

Independientemente de la modalidad, en la

mayoría de los casos el eje hipotalámico-hipofisario, el quiasma óptico y los nervios ópticos, los componentes principales de la circulación cerebral y algunas regiones del tronco encefálico, reciben también la dosis prescrita. Esto deja los efectos cognitivos como uno de los pocos resultados funcionales que podrían justificar la ventaja de la RT de protones sobre la de fotones⁶². En 2011, se inició un estudio prospectivo con terapia de protones dispersos pasivamente (primera generación), el cual reclutó un total de 94 participantes de 0 a 21 años hasta principios de 2016. Los informes preliminares sugieren que la tasa y el patrón de falla y las tasas de necrosis, vasculopatía y complicaciones neurológicas severas, eran equivalentes a la terapia con fotones ⁶³. También se observó que cuando se corrige la distribución de la dosis de radiación en el cerebro normal, aquellos tratados con RT de protones no tuvieron cambios en los puntajes académicos (lectura y matemáticas) en comparación con los pacientes tratados con RT de fotones, quienes tuvieron puntajes más bajos⁶⁴. Desde 2016, se dispone de una segunda generación, llamada de escaneo con haz de lápiz. La ventaja de este método de segunda generación sobre la primera generación es el uso de haces pequeños, ponderados individualmente para adaptar aún más la dosis de prescripción al objetivo ².

A pesar de que ha aumentado la precisión de la RT, no se ha logrado aún reducir la dosis a los tejidos normales. Esto podría ocurrir si se considera reducir la dosis total de irradiación, que generalmente es de 50-54 Gy. Es muy difícil diseñar un estudio para reducir de manera segura la dosis de irradiación por el número limitado de pacientes y el menor número de eventos después de la RT ².

Panorama

La experiencia profesional en el diagnóstico y tratamiento del CF tiene un impacto relevante en el resultado y el pronóstico de esta patología⁶⁵⁻⁶⁸. Por esto, es importante centralizar el manejo del CF en instituciones con infraestructura de alto nivel para el manejo multidisciplinario, para lo cual se deben considerar alternativas

como las redes multicéntricas para evaluaciones de referencia y así asegurar altos estándares de calidad del tratamiento^{69,70}. Junto con las mejoras en infraestructura, se están realizando ensayos para desarrollar mejores tratamientos para el CF, por ejemplo, terapias dirigidas que mejoren el pronóstico en general.

Terapia dirigida

Los nuevos avances en la fisiopatología molecular del CF abrieron perspectivas en el tratamiento dirigido^{35,71} como el vismodegib, un inhibidor de la vía SHH clínicamente aprobado y que se ha utilizado con éxito para el tratamiento del meduloblastoma y el carcinoma basocelular, asociados a la hiperactivación de la vía SHH^{72,73}. Sin embargo, recientemente se ha demostrado que la inhibición de la vía SHH conduce a una mayor proliferación celular y aceleración en la formación del tumor en CFA en células de ratón y humano, lo que indica que esta terapia no debe intentarse en los pacientes y refuerza la idea que debe realizarse siempre una investigación preclínica³⁷. Otra vía para explorar es la inhibición de la vía MAPK usando trametinib, un inhibidor específico de MEK^{74,75}, que reduce el índice proliferativo y aumenta la apoptosis de las células tumorales en cultivos de células tumorales de CFA de ratón y humano³⁵. En los CFA quísticos, las terapias intraquísticas se han utilizado con resultados variables. En una revisión de 56 niños con CFA, se demostró que el IFN α intraquístico retrasa la progresión de la enfermedad y es más seguro que otras modalidades terapéuticas⁵⁹. Aunque los mecanismos subyacentes a los efectos de IFN α no son claros, es probable que estén asociados con su capacidad anti-inflamatoria. La importante naturaleza inflamatoria de los CFA sugiere que las nuevas terapias destinadas a inhibir la señalización de citoquinas pueden ser relevantes. Los inhibidores de IL-6 o IL-1, disponibles para otras indicacio-

nes, han mostrado resultados esperanzadores. En un estudio reciente, se evidenciaron resultados prometedores en el tratamiento de CFA quístico, mediante la administración sistémica de inhibidores de IL-6⁷⁶. Adicionalmente, el uso de inhibidores de Programmed Death-ligand 1 (PD-1) puede ser relevante en CFA y requerir una evaluación preclínica².

Cirugía y RT

La RT externa es eficiente para controlar y prevenir la progresión y las recurrencias⁷⁷. Debido a sus características físicas, la terapia con haz de protones ofrece ventajas sobre la irradiación de fotones en términos de preservar el tejido circundante, lo que disminuye el riesgo de secuelas. Sin embargo, se necesitan estudios sobre el resultado a largo plazo después de la terapia con haz de protones para probar esta hipótesis. Hay un debate sobre si la RT del tumor residual después de una resección incompleta, debe realizarse inmediatamente después de la cirugía o en el momento de su progresión. Es muy difícil realizar un estudio prospectivo aleatorizado para poder responder esta pregunta⁷⁸.

Conclusión

Los esfuerzos futuros para mejorar el pronóstico, los resultados y la calidad de vida en pacientes con CF, deben centrarse en mejorar nuestra comprensión de la fisiopatología molecular, con la perspectiva de desarrollar terapias efectivas dirigidas contra la progresión del tumor y del compromiso hipotalámico. También se requiere entender mejor las estrategias terapéuticas quirúrgicas y de RT, con el objetivo de disminuir el daño del eje hipotálamo-hipófisis y ofrecer un soporte multidisciplinario para minimizar las secuelas endocrinológicas y neuropsicológicas.

Referencias

1. Buslei R, Rushing EJ, et al. Craniopharyngioma. En: Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, editors. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Revised 4th ed. France: International Agency for Research on Cancer; 2016. 328 p.
2. Müller HL, Merchant TE, Warmuth-Metz M, Martinez-Barbera JP, Puget S. Craniopharyngioma. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2019;5:75 <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0133-9>
3. Bunin GR, Surawicz TS, Witman PA, Preston-Martin S, Davis F, Bruner M. The descriptive epidemiology of craniopharyngioma. *J. Neurosurg* [Internet]. 1998; 89:547–551. <https://doi.org/10.3171/jns.1998.89.4.0547>
4. Olsson DS, Andersson E, Bryngelsson IL, Nilsson AG, Johannsson G. Excess mortality and morbidity in patients with craniopharyngioma, especially in patients with childhood onset: a population-based study in Sweden. *J. Clin. Endocrinol. Metab* [Internet]. 2015;100:467–474. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3525>
5. Zacharia BE, Bruce SS, Goldstein H, Malone HR, Neugut AI, Bruce J. Incidence, treatment and survival of patients with craniopharyngioma in the Surveillance, Epidemiology and End Results program. *Neuro Oncol* [Internet]. 2012;14:1070–1078. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nos142>
6. Makino K, Nakamura H, Yano S, Kuratsu J, Kumamoto Brain Tumor Group. Population-based epidemiological study of primary intracranial tumors in childhood. *Childs Nerv. Syst* [Internet]. 2010;26:1029–1034. <https://doi.org/10.1007/s00381-010-1126-x>
7. Rosemberg S, Fujiwara D. Epidemiology of pediatric tumors of the nervous system according to the WHO 2000 classification: a report of 1,195 cases from a single institution. *Childs Nerv. Syst* [Internet]. 2005;21:940–944. <https://doi.org/10.1007/s00381-005-1181-x>
8. Nielsen EH, Feldt-Rasmussen U, Poulsgaard L, Kristensen LO, Astrup J, Jørgensen JO, et al. Incidence of craniopharyngioma in Denmark (n = 189) and estimated world incidence of craniopharyngioma in children and adults. *J. Neurooncol* [Internet]. 2011;104:755–763. <https://doi.org/10.1007/s11060-011-0540-6>
9. Larkin SJ, Ansorge O. Pathology and pathogenesis of craniopharyngiomas. *Pituitary* [Internet]. 2013;16:9-17. <https://doi.org/10.1007/s11102-012-0418-4>
10. Muller-Scholden J, Lehrnbecher T, Müller HL, Bensch J, Hengen RH, Sörensen N, et al. Radical surgery in a neonate with craniopharyngioma. Report of a case. *Pediatr. Neurosurg* [Internet]. 2000;33:265–269. <https://doi.org/10.1159/000055967>
11. Bailey W, Freidenberg GR, James HE, Hesselink JR, Jones KL. Prenatal diagnosis of a craniopharyngioma using ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Prenat. Diagn* [Internet]. 1990;10:623–629. <https://doi.org/10.1002/pd.1970101002>
12. Chentli F, Belhimer F, Kessaci F, Mansouri, B. Congenital craniopharyngioma: a case report and literature review. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab* [Internet]. 2012; 25:1181–1183. <https://doi.org/10.1515/jpem-2012-0251>
13. Crotty TB, Scheithauer BW, Young WF, Davis DH, Shaw EG, Miller GM, et al. Papillary craniopharyngioma: a clinicopathological study of 48 cases. *J. Neurosurg* [Internet]. 1995;83:206–214. <https://doi.org/10.3171/jns.1995.83.2.0206>
14. Karavitaki N, Wass J. Craniopharyngiomas. *Endocrinol Metab Clin N Am* [Internet]. 2008;37:173–193. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2007.10.012>
15. Garnett MR, Puget S, Grill J, Sainte-Rose C. Craniopharyngioma. *Orphanet Journal of Rare Diseases* [Internet]. 2007;2:18. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-18>
16. Boch AL, van Effenterre, R, Kujas M. Craniopharyngiomas in two consanguineous siblings: case report. *Neurosurgery* [Internet]. 1997;41:1185–1187. <https://doi.org/10.1097/00006123-199711000-00031>
17. Green AL, Yeh JS, Dias PS. Craniopharyngioma in a mother and daughter. *Acta Neurochir* [Internet]. 2002;144:403–404. <https://doi.org/10.1007/s007010200058>
18. Pereira AM, Schmid EM, Schutte PJ, Voormolen JH, Biermasz NR, van Thiel SW, et al. High prevalence of long-term cardiovascular, neurological and psychosocial morbidity after treatment for craniopharyngioma. *Clin. Endocrinol* [Internet]. 2005;62:197–204. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.02196.x>
19. Muller HL, Bueb K, Bartels U, Roth C, Harz K, Graf N, et al. Obesity after childhood craniopharyngioma - German multicenter study on pre-operative risk factors and quality of life. *Klin. Padiatr* [Internet]. 2001;13:244–249. <https://doi.org/10.1055/s-2001-16855>
20. Poretti A, Grotzer MA, Ribl K, Schonle E, Boltschauer E. Outcome of craniopharyngioma in children: long-term complications and quality of life.

- Dev. Med. Child Neurol [Internet]. 2004;46:220–229. <https://doi.org/10.1017/s0012162204000374>
21. Visser J, Hukin J, Sargent M, Steinbok P, Goddard K, Fryer C. Late mortality in pediatric patients with craniopharyngioma. *J. Neurooncol* [Internet]. 2010; 100:105–111 (2010). <https://doi.org/10.1007/s11060-010-0145-5>
 22. Hoffmann, A. et al. Fusiform dilatation of the internal carotid artery in childhood- onset craniopharyngioma: multicenter study on incidence and long- term outcome. *Pituitary* [Internet]. 2016;19,422–428.
 23. Wijnen M, Olsson DS, van der Heuvel-Eibrink MM, Hammarstrand C, Lanssen J, et al. Excess morbidity and mortality in patients with craniopharyngioma: a hospital- based retrospective cohort study. *Eur. J. Endocrinol* [Internet]. 2018; 178:93–102. <https://doi.org/10.1530/eje-17-0707>
 24. Wijnen M, Olsson DS, van der Heuvel-Eibrink MM, Hammarstrand C, Lanssen J, et al. The metabolic syndrome and its components in 178 patients treated for craniopharyngioma after 16 years of follow- up. *Eur. J. Endocrinol* [Internet]. 2018;178:11–22. <https://doi.org/10.1530/eje-17-0387>
 25. Wijnen M, van der Heuvel-Eibrink MM, Lanssen J, Castman-Berrevoets CE, Michiels EM, et al. Very long- term sequelae of craniopharyngioma. *Eur. J. Endocrinol* [Internet]. 2017;176:755–767. <https://doi.org/10.1530/eje-17-0044>
 26. Holmer H, Popovic V, Ekman B, Follin C, Siver-sson AB, Esfurth EM. Hypothalamic involvement and insufficient sex steroid supplementation are associated with low bone mineral density in women with childhood onset craniopharyngioma. *Eur. J. Endocrinol* [Internet]. 2011;165:25–31. <https://doi.org/10.1530/eje-11-0229>
 27. Hoffmann A, Bootsvelde K, Gebhardt Um Dauenbüchel AM, Sterkenburg AS, Müller HL. Nonalcoholic fatty liver disease and fatigue in long- term survivors of childhood- onset craniopharyngioma. *Eur. J. Endocrinol* [Internet]. 2015; 173:389–397. <https://doi.org/10.1530/eje-15-0422>
 28. Heinks K, De Schutter-Nüsse C, Boekhoff S, Bogusz A, Zhu J, Peng J, et al. Periostin concentrations in childhoodonset craniopharyngioma patients. *J. Endocrinol. Invest* [Internet]. 2019;42:815–824. <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0987-9>
 29. Erfurth EM, Holmer H, Fjalldal SB. Mortality and morbidity in adult craniopharyngioma. *Pituitary* [Internet] 2013;16:46–55. <https://doi.org/10.1007/s11102-012-0428-2>
 30. Sekine S, Shibata T, Kokubu A, Morishita Y, Noguchi M, Nakanishi Y, et al. Craniopharyngiomas of adamantinomatous type harbor beta- catenin gene mutations. *Am. J. Pathol* [Internet]. 2002;161:1997–2001. [https://doi.org/10.1016/s0002-9440\(10\)64477-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)64477-x)
 31. Buslei R, Nolde M, Hofmann B, Meissner S, Eyupoglu IY, Siebzehnrübl F, et al. Common mutations of β - catenin in adamantinomatous craniopharyngiomas but not in other tumours originating from the sellar region. *Acta Neuropathol* [Internet]. 2005;109:589–97. <https://doi.org/10.1007/s00401-005-1004-x>
 32. Brastianos PK, Taylor-Weiner A, Manley PE, Jones RT, Dias-Santagata D, Thorner AR, et al. Exome sequencing identifies BRAF mutations in papillary craniopharyngiomas. *Nat. Genet* [Internet]. 2014;46:161–165. <https://doi.org/10.1038/ng.2868>
 33. Hölsken A, Buchfelder M, Fahlbusch, Blümcke I, Buslei R. Tumour cell migration in adamantinomatous craniopharyngiomas is promoted by activated Wnt-signalling. *Acta Neuropathol* [Internet]. 2010;119:631–639. <https://doi.org/10.1007/s00401-010-0642-9>
 34. Gaston-Massuet C, Andoniadou CL, Signore M, Jayakodya SA, Charolidi N, Kyeyune R, et al. Increased Wingless (Wnt) signaling in pituitary progenitor/stem cells gives rise to pituitary tumors in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci USA* [Internet]. 2011; 108(28):11282-7. <https://doi.org/10.1073/pnas.1101553108>
 35. Apps JR, Carreño G, González-Meljem JM, Haston S, Guiho R, Cooper JE, et al. Tumour compartment transcriptomics demonstrates the activation of inflammatory and odontogenic programmes in human adamantinomatous craniopharyngioma and identifies the MAPK/ERK pathway as a novel therapeutic target. *Acta Neuropathol* [Internet]. 2018;135(5):757–777. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1830-2>
 36. Andoniadou CL, Gaston-Massuet C, Reddy R, Schneider RP, Blasco MA, Le Tissier P, et al. Identification of novel pathways involved in the pathogenesis of human adamantinomatous craniopharyngioma. *Acta Neuropathol* [Internet]. 2012;124(2):259–271. <https://doi.org/10.1007/s00401-012-0957-9>
 37. Carreno G, Boulton JKR, Apps J, González-Meljem JM, Haston S, Guiho R, Stache C, et al. SHH pathway inhibition is protumorigenic in adamantinomatous craniopharyngioma. *Endocr. Relat. Cancer* [Internet]. 2019;26(3):355–366. <https://doi.org/10.1530/erc-18-0538>
 38. Goschzik, T, Gwaae M, Dreschmann V, Gebhardt

- U, Wang L, Yamaguchi S, et al. Genomic alterations of adamantinomatous and papillary craniopharyngioma. *J. Neuropathol. Exp. Neurol* [Internet]. 2017;76(2):126–134. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlw116>
39. Holsken A, Sill M, Merkle J, Schweizer L, Buchfelder M, Flitsch J, et al. Adamantinomatous and papillary craniopharyngiomas are characterized by distinct epigenomic as well as mutational and transcriptomic profiles. *Acta neuropathol Commun* [Internet]. 2016;4:20. <https://doi.org/10.1186/s40478-016-0287-6>
 40. Haston S, Pozzi S, Carreno G, Manshaer S, Paoussopoloulos L, González-Meljem JM, et al. MAPK pathway control of stem cell proliferation and differentiation in the embryonic pituitary provides insights into the pathogenesis of papillary craniopharyngioma. *Development* [Internet]. 2017;144(12):2141–2152. <https://doi.org/10.1242/dev.150490>
 41. Müller HL, Emser A, Faldum A, Bruhnken G, Etavard-Gorris N, Gebhardt U, et al. Longitudinal study on growth and body mass index before and after diagnosis of childhood craniopharyngioma. *J. Clin. Endocrinol. Metab* [Internet]. 2004; 89(7):3298–3305. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031751>
 42. Hoffmann A, Boekhoff S, Gebhardt U, Sterkenburg AS, Daubenbüchek AMM, Eveslage M, et al. History before diagnosis in childhood craniopharyngioma: associations with initial presentation and long-term prognosis. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2015;173(6):853–862. <https://doi.org/10.1530/eje-15-0709>
 43. Prieto R, Pascual JM, Barrios L. Optic chiasm distortions caused by craniopharyngiomas: clinical and magnetic resonance imaging correlation and influence on visual outcome. *World Neurosurg* [Internet]. 2015;83(4):500–529. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2014.10.002>
 44. Müller HL. Childhood Craniopharyngioma. *Horm Res* [Internet]. 2008;69:193–202. <https://doi.org/10.1159/000113019>
 45. Zhou L, Luo L, Xu J, Chen J, Jiang S, Cai B, et al. Craniopharyngiomas in the posterior fossa: a rare subgroup, diagnosis, management and outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2009;80(10):1150–1155. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.149088>
 46. Elliott RE, Jane JAJr, Wisoff JH. Surgical management of craniopharyngiomas in children: meta-analysis and comparison of transcranial and transsphenoidal approaches. *Neurosurgery* [Internet]. 2011;69(3):630–643. <https://doi.org/10.1227/neu.ob013e31821a872d>
 47. Muller, H. L. Childhood craniopharyngioma. Recent advances in diagnosis, treatment and follow-up. *Horm. Res* [Internet]. 2008;69(4):193–202. <https://doi.org/10.1159/000113019>
 48. Hoffman HJ, De Silva M, Humphreys RP, Drake JM, Smith ML, Blaser SI. Aggressive surgical management of craniopharyngiomas in children. *J. Neurosurg* [Internet]. 1992;76(1):47–52. <https://doi.org/10.3171/jns.1992.76.1.0047>
 49. Roth CL, Gebhardt U, Müller HL. Appetite-regulating hormone changes in patients with craniopharyngioma. *Obesity* [Internet]. 2011;19(1):36–42. <https://doi.org/10.1038/oby.2010.80>
 50. Kilday JP, Bartels U, Huang A, Barron M, Shago M, Mistry M, et al. Favorable survival and metabolic outcome for children with diencephalic syndrome using a radiation-sparing approach. *J. Neurooncol* [Internet]. 2014; 116(1):195–204. <https://doi.org/10.1007/s11060-013-1284-2>
 51. Hoffmann A, Gebhardt U, Sterkenburg AS, Warmuth-Metz M, Müller HL. Diencephalic syndrome in childhood craniopharyngioma- results of german multicenter studies on 485 long-term survivors of childhood craniopharyngioma. *J. Clin. Endocrinol. Metab* [Internet]. 2014;99(11):3972–3977. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1680>
 52. Rossi A, Cama A, Consales A, Gandolfo C, Garrè ML, Milanaccio C, et al. Neuroimaging of pediatric craniopharyngiomas: a pictorial essay. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2006; 19(Suppl 1):299–319. PMID: 16700305
 53. Hoffmann A, Brentrup A, Muller HL. First report on spinal metastasis in childhood-onset craniopharyngioma. *J. Neurooncol* [Internet]. 2016;129(1):193–194. <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2160-7>
 54. Kordes U, Flitsch CH, Goebell E, Rchwarz R, Herberhold A, von Bueren AO, et al. Ectopic craniopharyngioma. *Klin. Padiatr* [Internet]. 2011;223(3):176–177. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1273743>
 55. Warmuth-Metz M, Gnekow AK, Muller H, Solymosi L. Differential diagnosis of suprasellar tumors in children. *Klin Padiatr* [Internet]. 2004;216(6):323–330. <https://doi.org/10.1055/s-2004-832358>
 56. Prieto R, Pascual JM, Hofecker V, Winter E, Castro-Dufourny I, Carrasco R, et al. Craniopharyngioma adherence: a reappraisal of the evidence. *Neurosurg. Rev* [Internet]. 2018;43:453–472. <https://doi.org/10.1007/s10143-018-1010-9>
 57. Hill TK, Baine MJ, Verma V, Alam M, Lyden ER, Lin

- C, et al. Patterns of care in pediatric craniopharyngioma: outcomes following definitive radiotherapy. *Anticancer Res* [Internet]. 2019;39(2):803–807. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13178>
58. Cavalheiro S, Di Rocco C, Valenzuela S, Dastoli PA, Tamburrini G, Massimi L, et al. Craniopharyngiomas: intratumoral chemotherapy with interferon-alpha: a multicenter preliminary study with 60 cases. *Neurosurg Focus* [Internet]. 2010; 28(4):E12. <https://doi.org/10.3171/2010.1.focus09310>
 59. Kilday JP, Caldarelli M, Massimi L, Chen RH, Lee YY, Liang M, et al. Intracystic interferon-alpha in pediatric 434 craniopharyngioma patients: an international multicenter assessment on behalf of SIOPE and 435 ISPN. *Neuro Oncol* [Internet]. 2017;19(10):1398-1407. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox056>
 60. Zhang S, Fang Y, Cai BW, Xu JG, You C. Intracystic bleomycin for cystic craniopharyngiomas in children. *Cochrane Database Syst* [Internet]. 2016; 7(7):CD008890. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008890.pub4>
 61. Adeberg S, Harrabi SB, Bougatf N, Verma V, Windisch P, Bernhardt D, et al. Dosimetric Comparison of Proton Radiation Therapy, Volumetric Modulated Arc Therapy, and Three-Dimensional Conformal Radiotherapy Based on Intracranial Tumor Location. *Cancers* [Internet]. 2018;10(11):401. <https://doi.org/10.3390/cancers10110401>
 62. Müller HL. Hypothalamic involvement in craniopharyngioma — implications for surgical, radiooncological, and molecularly targeted treatment strategies. *Pediatr. Blood. Cancer* [Internet]. 2018;65(5):e26936. <https://doi.org/10.1002/pbc.26936>
 63. Merchant TE, Hua C-H, Sabin ND, Wu S, Khan RB, Indelicato, et al. Necrosis, vasculopathy, and neurological complications after proton therapy for childhood craniopharyngioma: Results from a prospective trial and a photon cohort comparison. *Int J Rad Biol Oncol Phys* [Internet]. 2016;96(2):S12- S121. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.06.294>
 64. Merchant T, Indelicato D, Hua C, Wu S, Conklin 430 H. Comparison of academic scores after proton and photon therapy in children and young adults with craniopharyngioma. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2017;64:e2677.
 65. Muller HL, Gebhardt U, Faldum A, Warmuth-Metz M, Pietsch T, Pohl F, et al. Xanthogranuloma, Rathke's cyst, and childhood craniopharyngioma: results of prospective multinational studies of children and adolescents with rare sellar malformations. *J. Clin. Endocrinol. Metab* [Internet]. 2012;97(11):3935–3943. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2069>
 66. Muller HL, Gebhardt U, Teske C, Faldum A, Zwienen I, Warmuth-Metz M, et al. Post-operative hypothalamic lesions and obesity in childhood craniopharyngioma: results of the multinational prospective trial KRANIOPHARYNGEOM 2000 after 3-year follow-up. *Eur. J. Endocrinol* [Internet]. 2011;165(1):17–24. <https://doi.org/10.1530/eje-11-0158>
 67. Hankinson TC, Palmeri NO, Williams SA, Torok MR, Serramo CA, Foreman NK, et al. Patterns of care for craniopharyngioma: survey of members of the American Association of Neurological Surgeons. *Pediatr. Neurosurg* [Internet]. 2013; 49(3):131–136. <https://doi.org/10.1159/000357783>
 68. Schwartz TH. A role for centers of excellence in transsphenoidal surgery. *World Neurosurg* [Internet]. 2013;80(3):270–271. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2012.11.019>
 69. Tallen G, Resch A, Calaminus G, Wiener A, Leiss U, Pletschko T, et al. Strategies to improve the quality of survival for childhood brain tumour survivors. *Eur. J. Paediatr. Neurol* [Internet]. 2015;19(6):619–639. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2015.07.011>
 70. Müller HL, Reichel J, Boekhoff S, Warmuth-Metz M, Eveslage M, Peng J, et al. Low concordance between surgical and radiological assessment of degree of resection and treatment-related hypothalamic damage: results of KRANIOPHARYNGEOM 2007. *Pituitary* [Internet]. 2018;21(4):371–378. <https://doi.org/10.1007/s11102-018-0883-5>
 71. Gump JM, Donson AM, Birks DK, Amani VM, Rao KK, Griesinger AM, et al. Identification of targets for rational pharmacological therapy in childhood craniopharyngioma. *Acta Neuropathol. Commun* [Internet]. 2015;3:30. <https://doi.org/10.1186/s40478-015-0211-5>
 72. Rimkus TK, Carpenter RL, Qasem S, Chan M, Lo HW. Targeting the sonic hedgehog signaling pathway: review of Smoothed and GLI inhibitors. *Cancers* [Internet]. 2016;8(2):E22. <https://doi.org/10.3390/cancers8020022>
 73. Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguín N, Garbe C, Geiesrich A, Lao CD, et al. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study. *BMC Cancer* [Internet]. 2017;17(1):332. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3286-5>

74. Miller C, Guillaume D, Dusenbery K, Clark HB, Moertel C. Report of effective trametinib therapy in 2 children with progressive hypothalamic optic pathway pilocytic astrocytoma: documentation of volumetric response. *J. Neurosurg. Pediatr* [Internet]. 2017;19(3):319–324. <https://doi.org/10.3171/2016.9.peds16328>
75. Robert C, Flaherty KT, Hersey P, Nathan PD, Garbe C, Milhem MM, et al. METRIC phase III study: efficacy of trametinib (T), a potent and selective mek inhibitor (MEKi), in progression-free survival (PFS) and overall survival (OS), compared with chemotherapy (C) in patients (pts) with BRAF-V600/k mutant advanced or metastatic melanoma (MM). *J. Clin. Oncol* [Internet]. 2012;30(18 Suppl) LBA8509. https://doi.org/10.1200/jco.2012.30.18_suppl.lba8509
76. Grob S, Mirsky DM, Donson AM, Dahl N, Foreman NK, Hoffman LM, et al. Targeting IL-6 is a potential treatment for primary cystic craniopharyngioma. *Front. Oncol* [Internet]. 2019;9:791. <https://dx.doi.org/10.3389/fonc.2019.00791>
77. Ismail D, O'Connell MA, Zacharin MR. Dexamphetamine use for management of obesity and hypersomnolence following hypothalamic injury. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab* [Internet]. 2006;19(2):129–134. <https://doi.org/10.1515/jpem.2006.19.2.129>
78. Eveslage M, Calaminus G, Warmuth-Metz M, Kortmann R, Pohl F, Timmermann B, et al. The postoperative quality of life in children and adolescents with craniopharyngioma. *Dtsch Arztebl. Int* [Internet]. 2019;116(18):321–328. <https://dx.doi.org/10.3238/farztebl.2019.0321>

Instrucciones para los autores

La Revista Colombiana de Hematología y Oncología (RevColHematolOncol) es la publicación oficial de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO), tiene como finalidad la expansión y difusión del conocimiento relacionado con la hematología, la oncología y otras áreas afines. Con una periodicidad semestral, entrega a la comunidad científica y académica dos números cada año: enero-junio y julio-diciembre.

Comunidad

Podrán publicar enfermeras, médicos generales y especialistas en las áreas de hematología, oncología, patología y biología molecular, así como tomadores de decisiones en salud, estudiantes y miembros de la comunidad académica y científica interesados en conocer y profundizar sobre las temáticas de interés de la revista tanto en del ámbito nacional como internacional.

tratamiento e intervenciones en salud pública de neoplasias y condiciones hematológicas benignas.

Idioma

Son considerados artículos en español y en inglés. Estos últimos, siempre y cuando su redacción haya sido revisada por un traductor certificado.

Áreas temáticas

El comité editorial de la Revista Colombiana de Hematología y Oncología considera para publicación los productos de nuevo conocimiento relacionado con la hematología, la oncología y otras áreas afines, como mecanismos moleculares, epidemiología, características clínicas,

Categorías de publicación

La revista privilegia la publicación de tres tipos de artículos: Originales, de Revisión y Casos Clínicos. También considera la postulación otros manuscritos como son Editoriales, Imágenes, Cartas al Editor y Especiales. En la siguiente tabla se describe cada formato.

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 investigación realizada en cualquiera de las áreas de interés. Se incluyen en esta categoría las revisiones sistemáticas y los metaanálisis.	5.000 palabras 6 elementos entre figuras y tablas
Revisión	Consulta cuidadosa y crítica de la bibliografía existente sobre un tema, que proporciona una actualización narrativa y específica que sugiere pautas para nuevas investigaciones. Estas serán solicitadas por el comité editorial a expertos en cada tema.	5.000 palabras 5 elementos entre figuras y tablas
Casos clínicos	Descripción de un caso de interés para la práctica hematológica y oncológica rutinaria que represente una contribución significativa para la toma de decisiones y el desarrollo de la investigación.	3.000 palabras 3 elementos entre figuras y tablas
Imágenes	Presentación sucinta e ilustrada de un tema que muestra de forma didáctica un concepto referente a una enfermedad o diagnóstico hematológico u oncológico.	1.000 palabras 4 figuras

Cartas al editor	Comentarios al contenido de la revista o algún tema de interés común para los profesionales relacionados con la hematología, la oncología y otras áreas afines. Se reciben antes de la publicación del siguiente número al que hacen referencia.	500 palabras
Especiales	Documentos creados exclusivamente por solicitud del comité editorial. Incluye documentos históricos, homenajes y resultados destacados de estudios de investigación.	5.000 palabras

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

Requisitos y partes del manuscrito

La Revista Colombiana de *Hematología y Oncología* plantea los siguientes lineamientos generales para la estructuración de los documentos:

- Formato de archivo: Microsoft Word® (DOC o DOCX).
- Tamaño de hoja: carta, márgenes: 2,5 centímetros en todos los lados.
- 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 RevColHematolOncol 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:

Portada:

- Título completo del manuscrito en español.
- Título corto en español (50 caracteres incluyendo espacios).
- Resumen: 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>).
- Palabras clave: cinco a siete palabras clave

en español usando los descriptores en ciencias de la salud (DeCS, <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>).

- Título completo del manuscrito en inglés.
- Abstract: Resumen en inglés con las mismas características del resumen en español.
- Key words: cinco a siete palabras clave en inglés usando los términos DeCS correspondientes en inglés.

Cuerpo del manuscrito:

Debe estar dividido en secciones y subsecciones según el tipo de publicación. Los artículos originales deben seguir el formato IMRED: Introducción, Materiales y Métodos, Resultados, Discusión y Conclusiones. Los artículos originales y los casos clínicos deberán seguir 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/>. Los artículos de revisión incluirán una introducción seguida por las secciones que permitan desarrollar el tema y finalizar con conclusiones.

Al final de los artículos (en especial de originales y reportes de caso) se deben incluir cuatro secciones adicionales:

- Agradecimientos (opcional): se usa

para reconocer a las personas que dieron importantes aportes al manuscrito sin cumplir con los criterios de autoría.

- Aspectos éticos: esta Revista sigue las recomendaciones del Committee on Publication Ethics (COPE). En investigación con seres humanos se deben indicar los procedimientos realizados acorde a los estándares del Comité de Ética que avaló el trabajo. Se recomienda considerar la Declaración de Helsinki y las Normas Científicas, Técnicas y Administrativas para la Investigación en Salud de la Resolución 008430 del 04 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia o la que corresponda al país de origen. En todo caso, al final de la sección de materiales y métodos debe informarse el tipo de consentimiento informado que se obtuvo y el nombre del Comité de Ética que aprobó el estudio.

- Fuente de financiación: se indicará los nombres de las instituciones que aportaron económicamente en el desarrollo de la investigación que dio origen al artículo.

- Conflictos de interés: breve resumen de los potenciales conflictos de interés identificados a partir de la declaración hecha para la carta de presentación.

Referencias:

Se debe usar el formato Vancouver. La citación en el texto mediante números arábigos consecutivos en superíndice según el orden de aparición en el texto, generadas idealmente por un software de citación o gestor bibliográfico. Debe incluir al final de cada referencia el DOI del documento.

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/>

A continuación, se ejemplifican algunos de los casos más comunes:

Artículo:

1. Buttar A, Mittal K, Khan A, Bathini V. Effective Role of Hormonal Therapy in Metastatic Primary Neuroendocrine Breast Carcinoma. *Clin Breast Cancer*. 2011 Oct;11(5):342-5. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2011.02.006>

Artículo con más de seis autores:

1. Savelli G, Zaniboni A, Bertagna F, Bosio G, Nisa L, et al. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in a patient affected by metastatic breast cancer with neuroendocrine differentiation. *Breast Care (Basel)* 2012;7: 408–410. <https://doi.org/10.1159/000343612>

Libro autor personal:

1. Eyre HJ, Lange DP, Morris LB. *Informed decisions: the complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery*. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; 2002. 768 p.

Libro con editor y traductor:

1. Luzikov VN. *Mitochondrial biogenesis and breakdown*. Galkin AV, translator; Roodyn DB, editor. New York: Consultants Bureau; 1985. 362 p.

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.

Figuras: se usan para visualizar datos repetitivos de forma que se permitan 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.

Sometimiento

Los autores deben someter sus artículos únicamente usando la plataforma de la revista. Para esto deben crear una cuenta de usuario por autor e iniciar sesión para acceder. La plataforma solicitará datos básicos del artículo y pedirá que se adjunten los archivos requeridos: manuscrito (con material suplementario si lo hubiere) y carta de sometimiento según el formato establecido. Estos archivos serán requeridos para dar inicio al proceso editorial. Los autores podrán retirar su sometimiento antes de que este sea aceptado por la revista mediante carta dirigida al editor indicando los motivos del retiro. Una vez el manuscrito sea enviado a revisión de estilo, los autores se comprometen a publicar en esta revista el material.

Lista de chequeo para preparación del envío

Es responsabilidad de los autores comprobar que su envío cumpla con todos los aspectos definidos por esta guía. Se devolverán a los autores aquellos envíos que no cumplan con las directrices.

Chequee el material previo al envío mediante la siguiente lista:

- El artículo es original, no ha sido publicado previamente ni se ha postulado en simultáneo en otra revista.
- El archivo del manuscrito cumple con las características de formato en cuanto a hoja, márgenes, fuente, interlineado, extensión y adecuada redacción.
- Se han usado términos DeCS para las palabras clave y key words.
- El artículo incluye todas las secciones contempladas según el tipo de artículo y de acuerdo con las recomendaciones de ICMJE y disposiciones de esta guía.
- El texto cumple cuidadosamente con los requisitos de citación y referenciación bajo el formato Vancouver
- El manuscrito informa cabalmente sobre el cumplimiento de las normas éticas para la investigación y la publicación.
- Han diligenciado la información completa en la carta de sometimiento y está debidamente firmada por todos los autores.

Proceso de 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. El comité editorial recibe el manuscrito y decide sobre su pertinencia temática, similitud y adecuación a las instrucciones a los

- autores. Envía comunicación sobre el inicio del proceso o rechazo. De encontrar faltas importantes que puedan ser subsanadas se solicitará a los autores que realicen los ajustes correspondientes antes de dar inicio al proceso.
2. El editor asignará mínimo dos pares evaluadores, con experticia en el tema y en el componente metodológico para su respectiva evaluación y concepto.
 3. Los evaluadores reciben una versión del manuscrito sin la información de los autores y revisarán el documento en un lapso de tres semanas calendario respondiendo a los formatos dentro de la plataforma. Cuando esté finalizada la evaluación emitirán su concepto y enviarán sus observaciones al editor.
 4. A partir de las sugerencias de los evaluadores, el editor tomará la decisión: aceptado con cambios menores, aceptado con cambios mayores o rechazado y remitirá la respuesta a los autores, quienes a través de la plataforma podrán acceder a la decisión y a 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. Una vez los autores realicen los ajustes deberán cargar el archivo nuevo a la plataforma dentro del mismo proceso y si fuese necesario también subirán la carta de sometimiento y archivos suplementarios.
 - a. 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.
 - b. 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 versión final se someterá a corrección de formatos y de estilo y se enviará a los autores para su validación. Los ajustes a que den lugar deben hacerse en los siguientes tres días. Solo se permiten cambios relacionados con esta fase del proceso (ortografía, gramática, redacción).
 8. La versión final corregida se enviará a edición de diseño. Los autores podrán ver el artículo diagramado para su revisión y aprobación. Las correcciones que den 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).
 9. Una vez recibidas las correcciones, la revista publicará la versión definitiva en el número al cual fue asignado el artículo.



ACHO

Cra. 7A N° 123-25 Oficina 3C

Bogotá, D.C., Colombia

Tel.: (571) 745 0664

www.acho.com.co