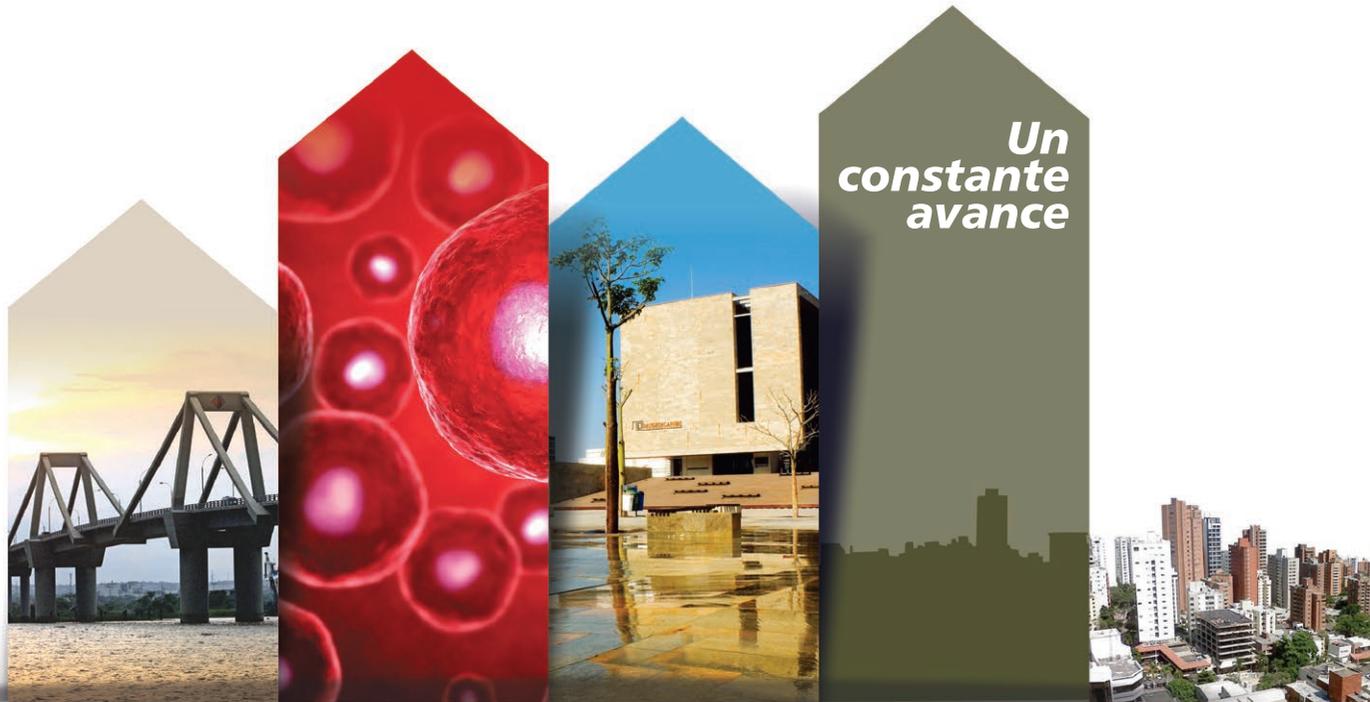


REVISTA COLOMBIANA DE
HEMATOLOGÍA
Y ONCOLOGÍA



ACHO

4^{to.} Congreso Nacional de Actualización en **Hematología** y **Oncología**



**Centro de Convenciones
Blue Gardens - Barranquilla**

28 y 29 | 2016
OCTUBRE

Valor de la inscripción
\$ 600.000 + IVA

MAYORES INFORMES:

Tel: (1) 635 38 90 Fax: (1) 635 36 56

congresosacho@acho.com.co

Cra 12 No 97-80 OFC 607 Bogotá D.C - Colombia

Asociación Colombiana
de Hematología y Oncología

Organiza:



REVISTA COLOMBIANA DE
HEMATOLOGÍA
Y ONCOLOGÍA



ACHO



REVISTA COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

MARZO DE 2016 • VOLUMEN 3 - NÚMERO 1 [Publicación oficial de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología]

Miembros de la Junta Directiva ACHO 2015-2017

Presidenta

Carmen Rosales Oliveros

Vicepresidenta

Virginia Abello Polo

Secretaria

Aylen Vanessa Ospina Serrano

Tesorero

Javier Mauricio Segovia Gómez

Vocales

Raimundo Manneh Amastha

Jaime Alberto González Díaz

Fernando Contreras Mejía

Claudia Lucía Sossa Melo

Manuel Enrique González Fernández

Jheremy Enrique Reyes Castellanos

José Fernando Lobatón Ramírez

Diego Emilio Lopera Cortés

ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

Cra. 12 N° 97-80, oficina 607

Bogotá, D.C., Colombia

Tels.: (571) 635 3656 y 635 3890

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

www.acho.com.co

Contáctenos para inquietudes y sugerencias en:

info@acho.com.co

EDITOR EN JEFE

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

MIEMBROS DEL COMITÉ EDITORIAL

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

Alicia María Henao Uribe, MD, Esp.
Clínica del Rosario
Medellín, Colombia

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

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

Diego Emilio Lopera Cortés, MD, Esp.
Oncólogos del Occidente
Armenia, Colombia

Gonzalo Gutiérrez García, MD, Esp., PhD
Hospital Clínic de Barcelona
Barcelona, España

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

Joaquín Donaldo Rosales Martínez, MD, Esp.
Clínica Valle del Lili
Cali, Colombia

José Fernando Lobatón Ramírez, MD, Esp.
IMAT
Montería, Colombia

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

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

Marco Antonio Torregroza Otero, MD, Esp.
IMAT
Montería, Colombia

Mauricio Lema Medina, MD, Esp., MSc
Clínica Astorga
Medellín, Colombia

Óscar Javier Peña Ardila, MD, Esp.
Clínica Los Fundadores
Bogotá, Colombia

Pedro Alejandro Reyes Almario, MD, Esp.
Clínica Las Américas
Medellín, Colombia

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

EDITORES ASOCIADOS

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

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

ASESORÍA CIENTÍFICA

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

Producción editorial



www.comunicaciongraficalegis.com

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

Preprensa e impresión

LEGIS S.A.

La *Revista Colombiana de Hematología y Oncología* es la publicación trimestral de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO); los conceptos que en ella aparecen son responsabilidad exclusiva de los autores. Se prohíbe la reproducción total o parcial de su contenido sin la autorización acorde con las indicaciones dadas para cada artículo, so pena de sanciones establecidas en las leyes locales e internacionales, por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la reprografía y el tratamiento informático, y la distribución de ejemplares mediante alquiler o préstamo público.

REVISTA COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

[Publicación oficial de la ACHO] MARZO DE 2016 • VOLUMEN 3 - NÚMERO 1

EDITORIAL

- 8** Bienvenidos a la nueva edición de la *RCHO*
Pedro Ramos Guette

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 10** Importancia pronóstica del estado nutricional basal y de la respuesta inflamatoria sistémica en pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña
Andrea Russi, Christian David Castro, Carlos Vargas, Hernán Carranza, Jorge Miguel Otero, Luis Gerardo García-Herreros, Andrés Jiménez, Julio Granada, Leonardo Rojas-Puentes, Andrés Felipe Cardona
- 17** Supervivencia del niño con rhabdomyosarcoma: un informe del Instituto Nacional de Cancerología
Amaranto Suárez M., Carolina Sandoval, Martha Piña, Óscar Gamboa

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 24** Aproximación al manejo del dolor en la enfermedad ósea metastásica
Ana Antolínez P., Pedro Pérez S., Diego González R.

IMÁGENES EN HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

- 33** Linfoma no Hodgkin primario bilateral de glándula adrenal: reporte de caso en Colombia
Mónica Duarte, Cynthia Fuentes, Andrés Peña, William Kattah, Patricia Bernal, Carlos Saavedra

CASOS CLÍNICOS

- 38** Tumor neuroectodérmico gastrointestinal maligno (GNET): a propósito de un caso
Diego Mauricio González-Ramírez, Juan Carlos Velásquez, Yenni Andrea Quevedo-Morales, Carlos Eduardo Bonilla, Ricardo Elías Bruges

42 INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

REVISTA COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

[Official publication of ACHO] MARCH 2016 • VOLUME 3 - NUMBER 1

EDITORIAL

- 8** Welcome to the new edition of *RCHO*
Pedro Ramos Guette

ORIGINAL ARTICLES

- 10** Prognostic importance of the baseline nutritional status and the systemic inflammatory response in small-cell lung cancer patients
Andrea Russi, Christian David Castro, Carlos Vargas, Hernán Carranza, Jorge Miguel Otero, Luis Gerardo García-Herreros, Andrés Jiménez, Julio Granada, Leonardo Rojas-Puentes, Andrés Felipe Cardona
- 17** Survival of the child with rhabdomyosarcoma: a report from the Instituto Nacional de Cancerología
Amaranto Suárez M., Carolina Sandoval, Martha Piña, Óscar Gamboa

REVIEW ARTICLE

- 24** Approach to the management of pain in metastatic bone disease
Ana Antolínez P., Pedro Pérez S., Diego González R.

IMAGES IN HEMATOLOGY AND ONCOLOGY

- 33** Bilateral primary non-Hodgkin's lymphoma of adrenal gland: a case report in Colombia
Mónica Duarte, Cynthia Fuentes, Andrés Peña, William Kattah, Patricia Bernal, Carlos Saavedra

CLINICAL CASES

- 38** Gastrointestinal neuroectodermal tumor (GNET): a case
Diego Mauricio González-Ramírez, Juan Carlos Velásquez, Yenni Andrea Quevedo-Morales, Carlos Eduardo Bonilla, Ricardo Elías Bruges

42 INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Bienvenidos a la nueva edición de la *RCHO*

Welcome to the new edition of the *RCHO*

► Pedro Ramos Guette¹

¹ Internista, oncólogo, epidemiólogo, MD, Msc. Editor jefe de la *RCHO*.

La revista de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO) fue creada por la iniciativa de Andrés Felipe Cardona; en un esfuerzo personal y heroico, se logró la publicación de siete números desde abril de 2012 hasta octubre de 2013, cuando se interrumpió por razones de fuerza mayor de índole personal del editor jefe. Ofrecemos excusas y esperamos que el proceso actual sea continuo y sin interrupciones.

En diciembre de 2015, se reinicia el proceso con el nombramiento del editor en jefe y la conformación del comité editorial, con la representación de todas las regiones del país y los programas de formación en hematología y oncología de todo el territorio nacional; se contrató la asesoría del Instituto para la Evaluación de la Calidad y Atención en Salud (IECAS), y se establecieron las políticas editoriales siguiendo las guías y normas para publicación del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE), que tratan de las responsabilidades de los autores, los asuntos editoriales, la preparación y envío de los manuscritos¹.

El objetivo de la *Revista Colombiana de Hematología y Oncología* es la publicación de la investigación en dichas especialidades y otras áreas afines, para hacerla visible en el ámbito nacional e internacional.

Su visión es ser para 2020 la revista indexada en hematología y oncología más importante a nivel nacional.

Con el fin de lograr los requisitos mínimos para la indexación, la revista publicará cuatro volúmenes (edición trimestral) y al menos 12 artículos originales al año, tres por número. Cada número tendrá además una o más editoriales, casos clínicos, artículo

de imágenes y las cartas al editor que se reciban. Ocasionalmente, se agregarán, bajo encargo del comité, artículos de revisión, de investigación o especiales, para lo cual requerimos la participación activa de todos los miembros de la ACHO para someter los manuscritos que tengan disponibles.

El editor jefe, como el líder del proceso editorial, con la valiosa ayuda del comité editorial, promoverá la comunicación clara y cordial entre los autores y los integrantes de la revista para lograr los objetivos trazados.

Los miembros del comité editorial son asesores estratégicos, editores asociados de manuscritos sometidos, pares evaluadores en los artículos en los cuales no sean editores, autores ocasionales, veedores del proceso editorial y promotores de la revista, con el fin de atraer autores, lectores y evaluadores.

La revista adoptó el sistema de acceso abierto (*open access*), lo que garantiza vía libre, inmediata y sin restricciones a los textos publicados. También se permite la reproducción total o parcial de su contenido sin fines comerciales, con las condiciones de atribución y no modificación².

La revista acepta pauta publicitaria como mecanismo para complementar su financiación. Los anuncios serán posicionados en la versión impresa. El editor tiene el derecho de modificar o rechazar las solicitudes de pauta recibidas y garantizará el cumplimiento de las normas establecidas en la política editorial.

El proceso editorial se inicia con el sometimiento del manuscrito. Los autores deben disponer sus escritos para este procedimiento únicamente usando la plataforma de la revista, disponible en

<http://revista.acho.info/ojs/index.php/acho>. Se debe crear una cuenta de usuario e iniciar sesión para acceder a la plataforma. Esta solicitará datos básicos del artículo y pedirá se adjunten los archivos requeridos. La carta de presentación, el manuscrito y los formatos de declaración de conflicto de interés de los autores son obligatorios, y están disponibles en <http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>³.

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 el seguimiento del texto, con lo que nos ponemos a la par de las revistas biomédicas nacionales e internacionales de gran impacto en su sometimiento de manuscritos por vía electrónica.

Se seleccionaran los manuscritos de interés de la revista por importancia de la investigación en oncología y hematología práctica, originalidad del trabajo, calidad del estudio, prioridad del trabajo; el proceso de evaluación pareada será ciego. El editor asignará mínimo dos evaluadores, uno de ellos metodológico.

La evaluación pareada permitirá tomar la decisión final: aceptado con cambios menores, aceptado con cambios mayores o rechazado. La oficina editorial notificará a los autores de la decisión, adjuntando las observaciones anónimas de los evaluadores.

Es requisito que los artículos no hayan sido publicados previamente o sometidos simultáneamente en diferentes revistas, para proteger la originalidad y evitar publicación redundante del mismo manuscrito en diferentes revistas, así como aplicar la política de embargo para evitar publicación en medios masivos o entrevistas antes de la revisión pareada y publicación⁴. La presentación oral o resumen en congresos médicos no violan las políticas editoriales.

Mediante el presente editorial, queremos informarles cómo ha sido el proceso actual de relanzamiento de la *RCHO*, las políticas editoriales, e invitar a todos los investigadores en hematología, oncología y disciplinas afines, a enviarnos sus manuscritos, para brindarles toda la colaboración a fin de que su publicación sea exitosa.

Referencias

1. International Committee of Medical Journal Editors. Recommendations the conduct, reporting, editing and publication of scholarly work in medical journals. Disponible en: <http://www.ICMJE.org>
2. Barreiro E. Open access: is the scientific quality of biomedical publications threatened? *Arch Bronconeumol* 2013;49(12):505-6.
3. Drazen JM. Revisiting the commercial-academic interface. *N Engl J Med* 2015;372(19):1853-4.
4. Relman AS. The Ingelfinger Rule. *N Engl J Med* 1981;305(14):824-6.

Importancia pronóstica del estado nutricional basal y de la respuesta inflamatoria sistémica en pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña

Prognostic importance of the baseline nutritional status and the systemic inflammatory response in small-cell lung cancer patients

► Andrea Russi⁴, Christian David Castro⁵, Carlos Vargas^{1,3}, Hernán Carranza^{1,3}, Jorge Miguel Otero^{1,3}, Luis Gerardo García-Herreros⁶, Andrés Jiménez⁶, Julio Granada⁶, Leonardo Rojas-Puentes², Andrés Felipe Cardona^{1,3}

¹ Investigador asociado del Grupo Colombiano para la Investigación Clínica y Traslacional en Cáncer (ONCOLGroup) (Bogotá, Colombia).

² Centro Javeriano de Oncología, Hospital Universitario San Ignacio (HUSI) (Bogotá, Colombia).

³ Oncólogo clínico, Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

⁴ Departamento de Medicina Interna, Universidad Nacional de Colombia (Bogotá, Colombia).

⁵ Facultad de Medicina, Universidad de los Andes (Bogotá, Colombia).

⁶ Departamento de Cirugía, Sección Cirugía de Tórax, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

Resumen

Introducción: La predicción del resultado del tratamiento en pacientes con cáncer avanzado de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) sigue siendo un reto. Incluso dentro de la misma etapa, la supervivencia y la respuesta varían, por lo que el objetivo de este estudio fue evaluar el valor pronóstico de marcadores de inflamación sistémica disponibles en el laboratorio general: proteína C reactiva (PCR), dímero D (DD), ceruloplasmina (Cp) y albúmina sérica (AS) en pacientes con NSCLC avanzado.

Métodos: Estudio de cohorte retrospectiva realizado durante el 1º de enero de 2011 y 31 de enero de 2013 con un total de 98 con pacientes con NSCLC en estadio IIIB/IV. De los cuales se obtuvieron los niveles previos a la primera línea de quimioterapia de los marcadores inflamatorios PCR, DD, Cp y AS, y en el momento de la evaluación de la respuesta al manejo. Se evaluó la correlación de los niveles basales y de su variación con la respuesta al tratamiento, la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG). Se valoró, además, el valor de un índice combinado (PCR + AS) en el pronóstico.

Resultados: Se incluyeron 98 pacientes con edad media de 65 años (DE ± 11); el 70% eran mujeres, el 83% tenía adenocarcinoma, el 47% tenía más de dos órganos involucrados por metástasis y el 89% tenía un IK > 70%. Al inicio de la quimioterapia, el 52%, 43%, 53% y 34% tenían niveles anormales de Cp, DD, AS y PCR, respectivamente. Los pacientes con baja AS (p=0,004), alto DD (p=0,012) y PCR anormal (p=0,040) tuvieron una tasa de respuesta global peor a la quimioterapia de primera línea. En el análisis bivariado, los pacientes con elevación de la PCR (HR 1,67; IC95%: 1,28-2,69; p=0,008) y DD (HR 2,56, IC95%: 01,05-03,04, p=0,006) tenían SLP inferior; así mismo, los pacientes con alta PCR (HR 1,9, IC95%: 01,04-02,01, p=0,04) y niveles de albúmina bajos (HR 2,9, IC95%: 2,1-4,6, p=0,03) tenían peor SG. En el análisis multivariado, tanto la albúmina como la PCR fueron factores pronósticos independientes para la supervivencia.

Conclusiones: La PCR y los niveles de albúmina son factores pronósticos independientes para la supervivencia en pacientes con NSCLC avanzado que reciben quimioterapia.

Palabras clave: Neoplasias pulmonares, estado nutricional, proteína C, pronóstico.

Abstract

Background: Accurate prediction of outcome in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) remains challenging. Even within the same stage and treatment group, survival and response to treatment vary. We set out to determine the predictive value of inflammatory markers C-reactive protein (CRP), D-dimer (DD), ceruloplasmin (Cp) and serum albumin (SA) in patients with advanced NSCLC.

Methods: Retrospective, single-institutional study, comprising a cohort of patients with NSCLC stage IIIB/IV and World Health Organization performance status (PS) 0-2 who started first-line chemotherapy between January 1, 2011, and January 31, 2013. Patient records were reviewed to obtain level of pre-treatment inflammatory markers and at the time of response assessment or clinical progression. Basal levels of CRP, DD, Cp and SA and their variation were correlated with treatment response, progression-free survival (PFS) and overall survival (OS). The value of a combined index (CRP + SA) and a multivariate analysis using Cox's proportional hazards model was to assess prognosis.

Results: The study included 98 patients with a mean age of 65 years (SD ± 11), 70% were females, 83% had adenocarcinoma, 47% had more than two organs involved by metastases, and 89% had a KI > 70%. At onset of chemotherapy, 52%, 43%, 53%, 34% had abnormal levels of Cp, DD, SA and CRP respectively. Patients with low SA (p=0.004), high DD (p=0.012) and abnormal CRP (p=0.040) had a worse overall response rate to first line chemotherapy. On bivariate analysis,

Recibido: 16/06/2015. Aceptado: 14/01/2016

Derechos de reproducción: © 2016 Russi et al. Este es un artículo de acceso libre distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons BY-NC-ND, la cual otorga permiso público para compartir y usar los artículos bajo la condición de atribución al autor, no modificación de su contenido y no uso con fines comerciales.

Este artículo debe citarse como Russi A, Castro CD, Vargas C, Carranza H, Otero JM, García-Herreros LG, et al. Importancia pronóstica del estado nutricional basal y de la respuesta inflamatoria sistémica en pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña. Revista Colombiana de Hematología y Oncología. 2016;3(1):10-16.

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Andrés Felipe Cardona. Grupo Colombiano para la Investigación Clínica y Traslacional en Cáncer (ONCOLGroup). Calle 116 N° 9-72

Oficina 318 (Bogotá, D.C., Colombia) Teléfono: 3016348173 Correo electrónico: a_cardonaz@yahoo.com

patients with elevated CRP (HR 1.67, 95%CI: 1.28-2.69, $p=0.008$) and DD (HR 2.56, 95%CI: 1.5-3.4, $p=0.006$) had inferior PFS and patients with high PCR (HR 1.9, 95%CI: 1.4-2.1, $p=0.04$) and low albumin (HR 2.9, 95%CI: 2.1-4.6, $p=0.03$) levels had worse OS. On multivariate analysis, both albumin and PCR were independent negative prognostic factors for survival.

Conclusions: CRP and albumin levels are independent prognostic factors for survival in patients with advanced NSCLC receiving first-line chemotherapy and provide additional information to established main outcomes.

Keywords: Lung neoplasms, nutritional status, protein C, prognosis.

Introducción

El cáncer de pulmón es una de las neoplasias más comunes del mundo, siendo responsable de cerca de 1,18 millones de muertes anuales¹. La mayoría de pacientes con esta enfermedad se suelen diagnosticar en estadios avanzados no susceptibles de manejo quirúrgico, lo que condiciona una supervivencia promedio menor al 15% a los cinco años del diagnóstico². Es por ello que el conocimiento de los predictores de respuesta al manejo médico son herramientas útiles que buscan apoyar y guiar el tratamiento. Estos factores pronósticos se han estudiado principalmente en el cáncer de células no pequeñas (NSCLC), ya que este subtipo origina aproximadamente el 85% de las neoplasias de pulmón³. Dentro de los factores pronósticos, se han descrito múltiples variables; al respecto un reciente metaanálisis que incluyó estudios desde enero de 1990 a julio de 2001 encontró cerca de 169 variables que modifican la mortalidad⁴. Estas se pueden clasificar como tradicionales, dentro de las que se destacan la edad, la histología, la extensión local, el estadio de la enfermedad, el estado funcional y el hábito de fumar⁵; moleculares, como la expresión de K-RAS, p53, VEGF, Bcl-2, Cox-2 y paraclínicos biológicos (albúmina, fosfatasa alcalina, hemoglobina, transferrina)⁴.

Sin embargo, dados los costos, la dificultad en la estandarización y la poca influencia en el manejo paliativo de los métodos moleculares, se ha limitado el uso extendido de este tipo de herramientas⁶, por lo que han ganado popularidad variables biológicas que se miden fácilmente, como paraclínicos de laboratorio que también funcionan como factores pronósticos; de estos, los relacionados con el estado nutricional y la presencia de inflamación sistémica han sido los de mayor rendimiento pronóstico, incluyéndose en múltiples estudios variables, como la albúmina⁷⁻⁹, la proteína C reactiva¹⁰, el antígeno carcinoembrionario¹⁰, la fosfatasa alcalina y el nitrógeno ureico¹¹. De estas, la albúmina es el marcador biológico más frecuentemente encontrado como predictor pronóstico, ya que, además de ser un parámetro objetivo que permite evaluar el estado

nutricional del paciente, es un marcador de progresión no solo en cáncer de pulmón, sino también en cáncer preclínico, de colon, gástrico y seno⁸. En el caso específico del NSCLC, los niveles menores a 3,5 g/dl se han asociado con menor supervivencia libre de progresión y supervivencia global¹², al igual que los niveles normales con mejor respuesta a la quimioterapia basada en platinos⁷. De igual forma, la PCR en múltiples estudios se ha asociado con una menor supervivencia, mayor pérdida de peso, disminución de los niveles de albúmina y deterioro del estado funcional¹³.

Es así como diferentes modelos han incluido tanto la albúmina como la PCR en índices pronósticos, como el de Glasgow¹⁴, el ALI (Advanced Lung Cancer Inflammation Index)¹⁵ y el de Montreal¹⁶, los cuales buscan predecir la supervivencia. Teniendo en cuenta lo anterior, el presente trabajo busca establecer el valor pronóstico de la albúmina, la PCR, el dímero D y la ceruloplasmina sobre la supervivencia global y libre de progresión en pacientes con cáncer de pulmón en estadios avanzados de Colombia.

Materiales y métodos

Pacientes con diagnóstico reciente de NSCLC de un único centro oncológico con estadio IIIB/IV fueron incluidos desde el 1º de enero de 2013 hasta el 10 de enero de 2014.

Al momento del diagnóstico, se estadificaron según los criterios TMN, se estableció el tipo histológico y el estado funcional de acuerdo con la escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). Se obtuvieron datos de identificación demográfica, edad, sexo, y se registraron los valores de PCR, albúmina, ceruloplasmina y dímero D. Se utilizó prueba turbidimétrica de partículas mejorada para medir la PCR. Conforme con los valores de PCR, albúmina y dímero D, se clasificaron los pacientes en tres grupos. Todos recibieron manejo con quimioterapia basada en platino o terapia dirigida de acuerdo con la presencia de mutaciones sensibles.

La descripción de las variables categóricas se hizo en términos de la distribución de frecuencias absolutas

y acumuladas. La mención de las variables continuas se efectuó mediante el uso de medidas de tendencia central (media o mediana) y de dispersión (desviación estándar, rangos intercuartílicos). Las estimaciones de supervivencia se realizaron utilizando el modelo no paramétrico del límite del producto (método de Kaplan-Meier), sus diferencias se evaluaron a través de una prueba de log-rank. Se llevó a cabo un análisis multivariado empleando el modelo de riesgo proporcional (Cox) para estimar la capacidad de predicción de la PI. Los factores pronósticos potenciales de referencia incluidos en el modelo fueron: edad, sexo, PCR, ceruloplasmina, dímero D, pérdida de peso, consumo de tabaco (fumadores y exfumadores vs. los no fumadores), KI y PI. El cociente de probabilidad (*likelihood ratio*) se utilizó para probar la contribución de cada variable para el modelo cuando se añade la última (es decir, después del ajuste para todas las otras covariables). Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el paquete de *software* SPSS (SPSS, Chicago, IL, EE. UU.). Todas las pruebas fueron de dos colas y la significación estadística fue aceptada en los valores de *p* de 0,05 o menos.

El tiempo del seguimiento fue de 40 meses. La respuesta radiológica y la fecha de progresión fueron tomadas de la historia clínica según el criterio del médico tratante; para evaluar la respuesta radiológica, se usaron los criterios Recist del 2010 (New Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Guidelines for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Comparison with Original Recist and Impact on Assessment of Tumor Response to Targeted Therapy)¹⁷. La supervivencia libre de progresión (SLP) se definió como el tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad hasta progresión radiológica, deterioro clínico que limitara el tratamiento con quimioterapia o muerte de cualquier causa. Se definió la supervivencia global (OS) como el intervalo entre la fecha de diagnóstico y la fecha de muerte.

Resultados

Se incluyeron 98 pacientes diagnosticados entre el 1º de enero de 2013 y el 10 de enero de 2014. La edad media de los sujetos en estudio fue de 65 años (DE ± 11), de los cuales, las mujeres representaban un 70% de los casos. El 64% de los pacientes no presentó pérdida de peso > 10% en los seis meses previos. El índice de Karnofsky (IK) era mayor del 70% en 88 pacientes. El consumo de tabaco (actual o previo) fue referido por el 53% de los casos.

El diagnóstico principal fue el adenocarcinoma presente en un 83% de casos, seguido del carcinoma escamocelular con un 14%. El 47% de los pacientes tenían más de dos órganos involucrados por metástasis, siendo las lesiones óseas la más frecuentes (43%), seguidas de las lesiones pleurales/pulmonares y en sistema nervioso central (35% y 30%, respectivamente). El 88% y 35% no presentaban mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico ni translocación del gen ALK, respectivamente (tabla 1).

Tabla 1. Características de los pacientes en estudio

Variable	N = 98 (%)
Género	
Mujer	69 (70,4)
Hombre	29 (29,6)
Edad, promedio	65,7 (+/- 11,6)
IK	
< 70%	10 (10,2)
> 70%	88 (89,8)
Pérdida de peso > 10% en los seis meses previos	
Sí	24 (24,5)
No	63 (64,3)
ND	11 (11,2)
Histología	
Adenocarcinoma	82 (83,7)
CEC	14 (14,3)
NOS/ND	2 (2,0)
Consumo de tabaco	
Nunca	36 (36,7)
Antes/ahora	52 (53,0)
ND	10 (10,2)
Mutación EGFR	
Sí	10 (10,2)
No	88 (89,8)
Translocación ALK	
Sí	10 (10,2)
No	35 (35,7)
ND	53 (54,1)
Número de sitios de metástasis (al diagnóstico)	
1	52 (53,2)
2	34 (34,7)
3	6 (6,1)
4	6 (6,1)
Metástasis pleural/pulmonar	
Sí	35 (35,7)
No	63 (64,3)
Metástasis SNC	
Sí	30 (30,6)
No	68 (69,4)
Metástasis hepáticas	
Sí	7 (7,1)
No	91 (92,9)
Metástasis óseas	
Sí	42 (42,9)
No	56 (57,1)

Los diferentes marcadores séricos usados en el estudio están resumidos en la tabla 2. Al inicio de la quimioterapia, el 34% de los pacientes mostraba niveles bajos de albúmina definidos como menores a 3,5 mg/dl y el 46%, niveles anormales de PCR > 3 mg/dl.

Tabla 2. Marcadores séricos de los pacientes en estudio

Marcadores séricos	N (%)
Albúmina basal	
> 3,5	59 (60,2)
2,5-3,4	27 (27,6)
1,5-2,4	6 (6,1)
ND	6 (6,1)
PCR (mg/l)	
< 1	24 (24,5)
1-3	18 (18,4)
> 3	46 (46,97)
ND	10 (10,2)
Ceruloplasmina (mg/ml)	
< 40	37 (37,8)
> 40	51 (52,0)
ND	10 (10,2)
Dímero D	
Normal	39 (39,8)
Anormal	42 (42,9)
ND	17 (17,3)
Dímero D (terciles)	
< 600	44 (44,9)
601-1.400	19 (19,4)
> 1400	18 (18,4)
ND	17 (17,3)
PCR + albúmina	
PCR (-)/albúmina normal	24 (24,5)
PCR (+)/albúmina baja	33 (33,7)
PCR (+)/albúmina normal	29 (29,6)
ND	12 (12,2)

El tratamiento más frecuente fue carboplatino pemetrexed con un 74%, seguido de gemcitabina-carboplatino con un 11%, erlotinib con un 5% y gefitinib con un 2%. El 48% recibió manejo concomitante con bevacizumab. La respuesta observada fue parcial en el 58% de los pacientes, seguida de progresión en un 20%, enfermedad estable en un 13% y completa en un 8,2%.

Los pacientes con baja AS ($p=0,004$), alto DD ($p=0,012$) y PCR anormal ($p=0,040$) tuvieron una supervivencia global menor. En el análisis bivariado, la elevación de la PCR (HR 1,67; IC95%: 1,28-2,69; $p=0,008$) y del DD (HR 2,56, IC95%: 1,05-3,04, $p=0,006$) fueron factores asociados a una SLP inferior.

En el análisis de supervivencia en los pacientes con niveles de albúmina bajos, se encontró una menor supervivencia global, con un promedio de 4,46 meses para el grupo de 1,5 a 2,4 mg/dl en comparación con 25,3 meses para los pacientes con más de 3,5 mg/dl (HR 2,9, IC95%: 2,1-4,6, $p=0,03$) (tabla 1 y figura 1).

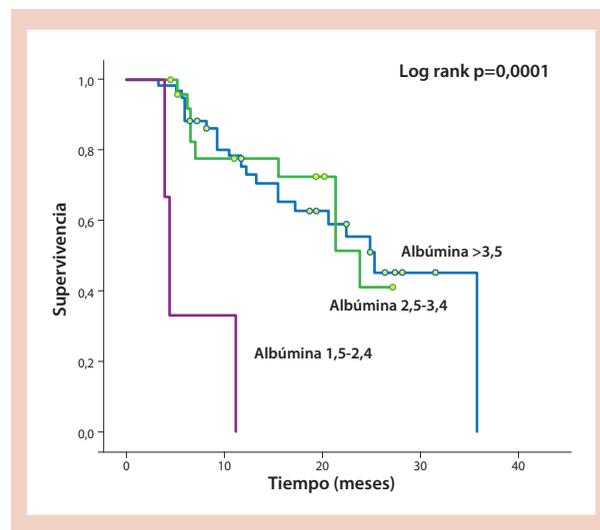


Figura 1. Supervivencia global y albúmina

De igual forma, para el dímero D anormal con un promedio de 21,4 meses vs. 26,36 ($p=0,012$) (tabla 2 y figura 2) y la PCR elevada con un punto de corte de 3 mg/l (tabla 3 y figura 3) (HR 1,9, IC95%: 1,04-2,01, $p=0,04$). La ceruloplasmina no se asoció con supervivencia.

Se evaluó el rendimiento de un índice pronóstico que incluyó el valor de la PCR y la albúmina; aunque se

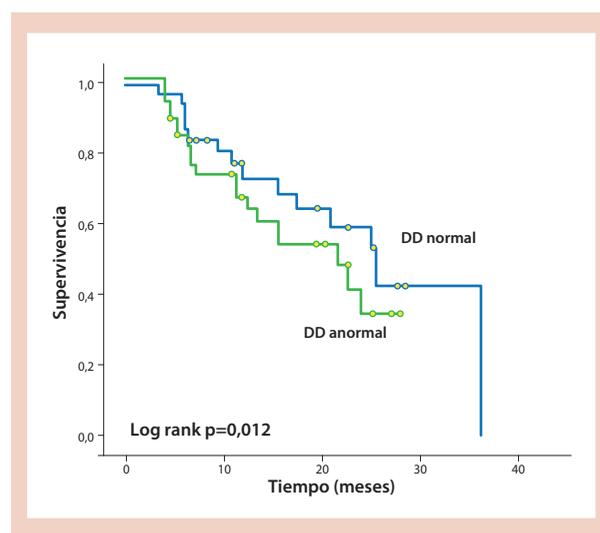


Figura 2. Supervivencia global y dímero D

Tabla 3. Albúmina y supervivencia global

Albúmina	Supervivencia	95%CI	
		Límite inferior	Límite superior
> 3,5	25,37	20,83	29,9
2,5-3,4	23,9	16,22	31,58
1,5-2,4	4,47	4,01	4,92

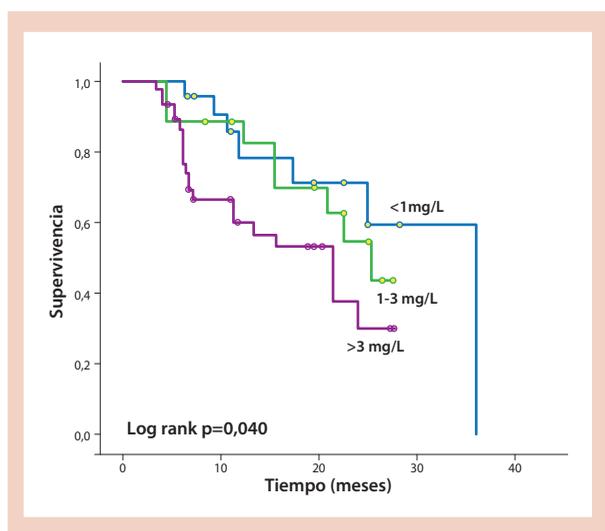


Figura 3. Supervivencia global y PCR

encontró una tendencia a menor supervivencia global en los pacientes con albúmina baja y PCR anormal, la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Tabla 4. Supervivencia global y dímero D

Nivel de DD	Supervivencia	95%CI	
		Límite inferior	Límite superior
DD normal	26,37	18,53	32,2
DD anormal	21,43	13,38	29,48

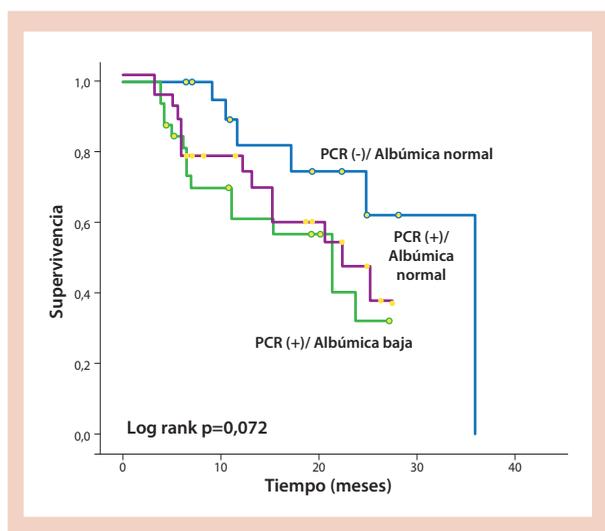


Figura 4. Supervivencia global y PCR + albúmina

Tabla 5. Supervivencia global y PCR

PCR basal	Supervivencia	Promedio	
		95%CI	
		Límite inferior	Límite superior
< 1 mg/l	36	-	-
1-3 mg/l	25,37	18,07	32,66
>3 mg/l	21,43	12,25	30,62

Tabla 6. Supervivencia global y PCR + albúmina

PCR + albúmina	Supervivencia	Promedio	
		95%CI	
		Límite inferior	Límite superior
PCR (-) + albúmina normal	36	-	-
PCR (+) + albúmina baja	21,43	13,04	29,83
PCR (+) + albúmina normal	22,5	12,75	32,25

Tabla 7. Análisis multivariado (Cox) de factores que afectan la tasa de supervivencia

Variable	Coefficiente	Valor p
Edad	0,47	0,09
Sexo	1,37	0,45
Pérdida de peso	1,11	0,81
Consumo de tabaco	0,61	0,30
Estado funcional	2,58	0,19
Albúmina	1,79	0,04
PCR	1,66	0,03

Al realizar el análisis multivariado, utilizando el modelo de Cox, se encontró que las variables que modificaron el curso de la supervivencia fueron la albúmina ($p=0,04$) y la PCR elevada ($p=0,03$), estos fueron factores pronósticos negativos independientes para la SG.

Discusión

En el presente estudio, se hallaron, como factores pronósticos en pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña, la albúmina, el dímero D y la PCR, estando todos relacionados con la supervivencia global. Estos marcadores se pueden clasificar como nutricionales y asociados a inflamación sistémica; en este sentido, el nexo entre la albúmina y el cáncer ha sido ampliamente descrito en múltiples estudios, de hecho, niveles inferiores a 3,7 g/dl predicen una menor supervivencia en cáncer de mama, gastrointestinal y de pulmón¹⁸. Respecto al NSCLC, el estudio realizado por Ulas *et al.*, que incluyó 462 pacientes, encontró que un nivel de albúmina menor a 3 g/dl disminuía la supervivencia global (HR 1,28, 0,98-1,67)¹⁹, estando asociada esta proteína en otros estudios además a disminución de la respuesta al tratamiento, mayor toxicidad con la quimioterapia²⁰ y recurrencia en el

caso de pacientes con estadio I que recibieron manejo quirúrgico⁸.

La importancia pronóstica de este biomarcador tiene múltiples razones, ya que, además de ser la proteína más abundante en el plasma con múltiples funciones: transportar hormonas, ácidos grasos, neutralizar el pH y mantener la presión osmótica, está influenciada por la desnutrición y el estado de inflamación sistémica²¹, ambas variables afectadas en pacientes con cáncer. De hecho, la respuesta inmunológica al tumor caracterizada por la producción de interleuquinas (IL-6, factor de necrosis tumoral) tiene efectos catabólicos en el metabolismo que modulan la producción de albúmina por los hepatocitos a la baja al priorizar la producción de proteínas de fase aguda²², lo cual a su vez favorece la desnutrición y la caquexia²³.

En cuanto a los marcadores de inflamación sistémica, la PCR también ha sido previamente identificada como factor pronóstico en malignidad al disminuir la supervivencia en presencia de niveles aumentados en diferentes tipos de cáncer²⁴, específicamente en NSCLC. El estudio de Scott *et al.*, que incluyó 106 pacientes con NSCLC inoperable, encontró que niveles mayores de 10 mg/l se asocian con aumento en la pérdida de peso ($p=0,004$), disminución de la concentración de albúmina ($p=0,001$), reducción de la clase funcional ($p=0,060$), incremento de la fatiga ($p=0,011$) y descenso de la supervivencia (HR 1,936 CI95%: 1,414-2,650, $p=0,001$), de igual forma a lo encontrado en el presente trabajo al ser una proteína reflejo del estado catabólico¹³.

Respecto al dímero D, este producto de degradación de la fibrina por el plasminógeno ha sido reportado como un marcador de significancia pronóstica en pacientes con malignidad. El trabajo realizado por Ay *et al.*, que incluyó pacientes con cáncer de órgano sólido, cerebral y hematológico sin antecedente de trombosis venosa, reportó que un nivel mayor a 0,34-0,71 $\mu\text{g/ml}$ se asociaba con mayor mortalidad, al igual que la duplicación de los niveles de este 1,5-OR (CI95%: 1,4-1,6, $p<0,001$)²⁵; para el caso del NSCLC, el trabajo realizado por Koichi *et al.* evaluó el valor pronóstico del DD en 237 pacientes llevados a resección completa del tumor, encontrando que este es un factor independiente de supervivencia global²⁶, aunque no se halló en la literatura algún estudio que evaluara su valor pronóstico en pacientes con NSCLC en estadios avanzados.

Finalmente, estas variables han sido estudiadas tanto de manera individual como en combinación, hallando en diferentes análisis una relación inversa entre la concentración de la PCR y los niveles séricos de albúmina; lo anterior fue evaluado por Forrest *et al.*, quienes realizaron un puntaje pronóstico mediante la estratificación de los pacientes según niveles de ambos biomarcadores, encontrando que una PCR elevada ($>10\text{ mg/l}$) y la presencia de hipoalbuminemia $<35\text{ g/l}$ tenían mejor rendimiento pronóstico que la combinación del estadio TMN con la valoración funcional del paciente según la escala ECOG para la predicción de supervivencia global, lo que fue denominado Score de Glasgow²⁷, y validado, posteriormente, en otras neoplasias, como cáncer de seno²⁸, esofágico²⁹ y colorrectal³⁰. En el presente estudio, aunque la suma de ambas variables, PCR y albúmina, no fue estadísticamente significativa en el análisis de supervivencia, sí se encontró en el modelo multivariado que ambos biomarcadores son factores pronósticos independientes para supervivencia global, lo cual confirma los hallazgos de los estudios previamente presentados.

Teniendo en cuenta lo anterior, se puede concluir que los niveles de PCR y albúmina son factores pronósticos independientes para la supervivencia en pacientes con NSCLC avanzado que reciben quimioterapia de primera línea, lo cual puede proporcionar una guía adicional para la toma de decisiones terapéuticas.

Como limitaciones del presente trabajo, se plantea el diseño retrospectivo y la ausencia de parámetros complementarios que evaluaran el estado nutricional de los pacientes; sin embargo, el uso de la albúmina y la PCR en la evaluación de pacientes con NSCLC es una herramienta pronóstica de fácil aplicación, poco costosa y útil para la valoración complementaria de este tipo de pacientes.

Referencias

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59(4):225-49.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63(1):11-30.
3. Yao Y, Yuan D, Liu H, Gu X, Song Y. Pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio is associated with response to therapy and prognosis of advanced non-small cell lung cancer patients treated with first-line platinum-based chemotherapy. *Cancer Immunol Immunother* 2013;62(3):471-9.
4. Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. *Chest* 2002;122(3):1037-57.

5. Yildirim M, Yildiz M, Duman E, Goktas S, Kaya V. Prognostic importance of the nutritional status and systemic inflammatory response in non-small cell lung cancer. *J BUON* 2013;18(3):728-32.
6. Berghmans T, Paesmans M, Sculier JP. Prognostic factors in stage III non-small cell lung cancer: a review of conventional, metabolic and new biological variables. *Ther Adv Med Oncol* 2011;3(3):127-38.
7. Espinosa E, Feliu J, Zamora P, González Barón M, Sánchez JJ, Ordoñez A, et al. Serum albumin and other prognostic factors related to response and survival in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1995;12(1-2):67-76.
8. Jin Y, Zhao L, Peng F. Prognostic impact of serum albumin levels on the recurrence of stage I non-small cell lung cancer. *Clinics (Sao Paulo)* 2013;68(5):686-93.
9. Kaya V, Yildirim M, Demirpence O, Yildiz M, Yalcin AY. Prognostic significance of basic laboratory methods in non-small-cell lung cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14(9):5473-6.
10. Ni XF, Wu P, Wu CP, Ji M, Wu J, Gu XF, et al. Elevated serum C-reactive protein, carcinoembryonic antigen and N2 disease are poor prognostic indicators in non-small cell lung cancer. *Asia Pac J Clin Oncol* 2015;11(4):e22-30.
11. Zhang K, Lai Y, Axelrod R, Campling B, Hyslop T, Civan J, et al. Modeling the overall survival of patients with advanced-stage non-small cell lung cancer using data of routine laboratory tests. *Int J Cancer* 2015;136(2):382-91.
12. Yao Y, Zhao M, Yuan D, Gu X, Liu H, Song Y. Elevated pre-treatment serum globulin albumin ratio predicts poor prognosis for advanced non-small cell lung cancer patients. *J Thorac Dis* 2014;6(9):1261-70.
13. Scott HR, McMillan DC, Forrest LM, Brown DJ, McArdle CS, Milroy R. The systemic inflammatory response, weight loss, performance status and survival in patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 2002;87(3):264-7.
14. Leung EY, Scott HR, McMillan DC. Clinical utility of the pre-treatment glasgow prognostic score in patients with advanced inoperable non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012;7(4):655-62.
15. Jafri SH, Shi R, Mills G. Advance lung cancer inflammation index (ALI) at diagnosis is a prognostic marker in patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): a retrospective review. *BMC Cancer* 2013;13:158.
16. Gagnon B, Agulnik JS, Gioulbasanis I, Kasymjanova G, Morris D, MacDonald N. Montreal prognostic score: estimating survival of patients with non-small cell lung cancer using clinical biomarkers. *Br J Cancer* 2013;109(8):2066-71.
17. Nishino M, Jackman DM, Hatabu H, Yeap BY, Cioffredi LA, Yap JT, et al. New Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) guidelines for advanced non-small cell lung cancer: comparison with original RECIST and impact on assessment of tumor response to targeted therapy. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195(3):W221-8.
18. Viganó A, Bruera E, Jhangri GS, Newman SC, Fields AL, Suarez-Almazor ME. Clinical survival predictors in patients with advanced cancer. *Arch Intern Med* 2000;160(6):861-8.
19. Ulas A, Turkoz FP, Silay K, Tokluoglu S, Avci N, Oksuzoglu B, et al. A laboratory prognostic index model for patients with advanced non-small cell lung cancer. *PLoS One* 2014;9(12):e114471.
20. Wang X, Han H, Duan Q, Khan U, Hu Y, Yao X. Changes of serum albumin level and systemic inflammatory response in inoperable non-small cell lung cancer patients after chemotherapy. *J Cancer Res Ther* 2014;10(4):1019-23.
21. Yeun JY, Kaysen GA. Factors influencing serum albumin in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998;32(6 Suppl 4):S118-25.
22. McMillan DC, Watson WS, O'Gorman P, Preston T, Scott HR, McArdle CS. Albumin concentrations are primarily determined by the body cell mass and the systemic inflammatory response in cancer patients with weight loss. *Nutr Cancer* 2001;39(2):210-3.
23. Read JA, Choy ST, Beale PJ, Clarke SJ. Evaluation of nutritional and inflammatory status of advanced colorectal cancer patients and its correlation with survival. *Nutr Cancer* 2006;55(1):78-85.
24. Shimada H, Nabeya Y, Okazumi S, Matsubara H, Shiratori T, Aoki T, et al. Elevation of preoperative serum C-reactive protein level is related to poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol* 2003;83(4):248-52.
25. Ay C, Dunkler D, Pirker R, Thaler J, Quehenberger P, Wagner O, et al. High D-dimer levels are associated with poor prognosis in cancer patients. *Haematologica* 2012;97(8):1158-64.
26. Fukumoto K, Taniguchi T, Usami N, Kawaguchi K, Fukui T, Ishiguro F, et al. Preoperative plasma D-dimer level is an independent prognostic factor in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *Surg Today* 2015;45(1):63-7.
27. Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, Angerson WJ, Dunlop DJ. Evaluation of cumulative prognostic scores based on the systemic inflammatory response in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2003;89(6):1028-30.
28. Al Murri AM, Bartlett JM, Canney PA, Doughty JC, Wilson C, McMillan DC. Evaluation of an inflammation-based prognostic score (GPS) in patients with metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2006;94(2):227-30.
29. Feng JF, Zhao Q, Chen QX. Prognostic significance of Glasgow prognostic score in patients undergoing esophagectomy for esophageal squamous cell carcinoma. *Saudi J Gastroenterol* 2014;20(1):48-53.
30. Kishiki T, Masaki T, Matsuoka H, Kobayashi T, Suzuki Y, Abe N, et al. Modified Glasgow prognostic score in patients with incurable stage IV colorectal cancer. *Am J Surg* 2013;206(2):234-40.

Supervivencia del niño con rhabdomiosarcoma: un informe del Instituto Nacional de Cancerología

Survival of the child with rhabdomyosarcoma: a report from the Instituto Nacional de Cancerología

▶ Amaranto Suárez M.¹, Carolina Sandoval², Martha Piña¹, Óscar Gamboa²

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

² Subdirección de Investigaciones, Vigilancia Epidemiológica, Promoción y Prevención, Instituto Nacional de Cancerología (Bogotá, Colombia).

Resumen

Objetivos: Determinar la supervivencia global (SG) y libre de evento (SLE) en niños con rhabdomiosarcoma tratados en el INC.

Métodos: Revisamos las historias clínicas de los pacientes con rhabdomiosarcoma atendidos en la Clínica de Oncología Pediátrica del INC entre enero de 2002 y diciembre de 2009. Se realizó análisis descriptivo de las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes, se calculó la función de supervivencia por el método de Kaplan-Meier.

Resultados: Se incluyeron 45 casos, 25 del sexo masculino, 30 procedían de zona rural; la mediana de edad fue 10 años (0-18 años). El 31,1% de los pacientes fueron clasificados como riesgo alto; el 42,2%, intermedio; y el 20%, bajo. La media del tiempo de seguimiento fue 2,38 años (SD = 2,51). Se presentaron 28 eventos, la probabilidad acumulada de SLE fue del 21,9%. Del total de pacientes, el 37,8% murió, la probabilidad acumulada de SG fue del 50,3%. No se encontró asociación significativa entre las variables y la supervivencia analizada.

Conclusiones: La supervivencia de nuestros pacientes es comparable con otros estudios realizados en países en vía de desarrollo, pero se alejan de los resultados de estudios en países europeos y en los Estados Unidos. Nuestros pacientes consultan en estadios avanzados y con factores de mal pronóstico.

Palabras clave: Rhabdomiosarcoma, neoplasia, niños, supervivencia.

Abstract

Objectives: To determine overall survival (OS) and event-free (EFS) in children with rhabdomyosarcoma treated at the NCI.

Methods: We reviewed the medical records of patients with rhabdomyosarcoma treated at pediatric oncology clinic INC between January 2002 and December 2009. We performed descriptive analysis of sociodemographic and clinical characteristics of patients; we calculated the survival function by Kaplan-Meier method.

Results: We included 45 cases, 25 males, 30 were from rural area, the median age was 10 years (0-18). 31.1% of patients were classified as high risk, 42.2% intermediate and 20% low. The mean follow-up was 2.38 years (SD = 2.51). There were 28 events, the cumulative probability of survival was 21.9%. Of all patients 37.8% died, the cumulative probability of OS was 50.3%. There was no significant association between variables and survival analysis.

Conclusions: The survival of our patients is comparable with other studies in developing countries, but away from the results of studies in European countries and the USA. Our patients present with advanced stage and poor prognostic factors.

Keywords: Rhabdomyosarcoma, neoplasm, children, survival.

Introducción

El rhabdomiosarcoma es el sarcoma de tejidos blandos más común de los niños; representa aproximadamente el 40% de todos los sarcomas de tejidos blandos y constituye entre el 4 y 8% de los cánceres en los menores de 15 años de edad, y el 2% entre los adolescentes y adultos jóvenes (15 a 19 años).

La incidencia anual es de 4,5 casos por millón en pacientes menores de 20 años^{1,2}.

La supervivencia de los rhabdomiosarcomas ha mejorado en forma considerable pasando del 25% en 1970 al 75% en los años 90³. La mejoría en la supervivencia tiene varios factores que destacar. El uso de dosis repetida de poliquimioterapia sistémica basada

Recibido: 16/06/2015. **Aceptado:** 14/01/2016

Derechos de reproducción: © 2016 Suárez et al. Este es un artículo de acceso libre distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons BY-NC-ND, la cual otorga permiso público para compartir y usar los artículos bajo la condición de atribución al autor, no modificación de su contenido y no uso con fines comerciales.

Este artículo debe citarse como Suárez A, Sandoval C, Piña M, Gamboa O. Supervivencia del niño con rhabdomiosarcoma: un informe del Instituto Nacional de Cancerología. Revista Colombiana de Hematología y Oncología. 2016;3(1):17-23.

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Amaranto Suárez Mattos. Clínica de Oncología Pediátrica, Instituto Nacional de Cancerología. Calle 1 N° 9-85 (Bogotá, Colombia).

Teléfono: 57(1) 334 2477. **Correo electrónico:** asuarez@cancer.gov.co

Conflicto de intereses: los autores declaramos que no tenemos conflictos de interés.

fundamentalmente en vincristina, dactinomicina y ciclofosfamida; la mejoría del control local con mejores técnicas quirúrgicas y radioterapia⁴; y, fundamentalmente, la conformación de grupos cooperativos internacionales, como el Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRSG) y la International Society of Pediatric Oncology (SIOP), para desarrollar protocolos de tratamientos multimodales en estudios aleatorizados que pudieran responder las preguntas surgidas de investigaciones relativamente pequeñas en las cuales la interpretación de los resultados es problemática.

El pronóstico de los niños con rhabdomiosarcoma se ha relacionado con ciertas características clínicas y de laboratorio. La histología, el sitio primario de presentación y la extensión de la enfermedad (grupos clínicos o estadio) al diagnóstico son particularmente importantes en predecir la supervivencia de los pacientes⁵.

El objetivo de este artículo es describir la supervivencia de los niños con rhabdomiosarcoma tratados en la Clínica de Oncología Pediátrica del Instituto Nacional de Cancerología (INC) con un esquema de tratamiento basado en las conclusiones del protocolo del IRSG-IV⁶.

Métodos

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes con rhabdomiosarcoma tratados en la Clínica de Oncología Pediátrica del INC con el protocolo INC IRS-IV entre enero de 2002 y diciembre de 2009. Se excluyeron las historias que no tenían los datos de las variables de interés y aquellos pacientes tratados por más de 12 semanas en otras instituciones diferentes al INC. Para establecer el estado vital de los pacientes en quienes su último control tenía más de un año, se realizó seguimiento telefónico por parte de la trabajadora social de la Clínica de Oncología Pediátrica.

El seguimiento de los pacientes se llevó a cabo clínica y radiológicamente para el sitio primario de la enfermedad y para los sitios frecuentes de metástasis, de acuerdo con las recomendaciones internacionales del IRS^{4,5,6}.

El análisis estadístico se efectuó mediante la estadística descriptiva. Para las variables nominales y ordinales, se resume la información por medio de la distribución de frecuencias absolutas y relativas. En las variables numéricas, se utilizaron medidas de tendencia central (promedios), de ubicación (medianas y percentiles) y de dispersión (desviación estándar).

Los desenlaces primarios fueron las recaídas y las muertes. Se definió el evento como la recaída o la muerte, lo que ocurriera primero. El tiempo al evento se definió como el tiempo desde la fecha de la primera consulta a la fecha de la primera recaída o muerte por cualquier causa, lo que ocurrió primero. El tiempo a la muerte se definió como el tiempo transcurrido desde la primera consulta a la fecha de la muerte por cualquier causa. Los pacientes que no presentaron evento a la fecha de la recolección de la información fueron censurados en la fecha del último control. Se estimaron las funciones de supervivencia libre de evento y supervivencia global a través del método de Kaplan-Meier con sus intervalos de confianza al 95%.

Se realizaron análisis bivariados para determinar los factores pronósticos que están asociados a la supervivencia; para este análisis, se compararon las funciones de supervivencia mediante la prueba de suma de rangos logarítmicos. Se calcularon hazard ratios crudos, mediante el modelo no paramétrico de riesgos proporcionales de Cox, con el método de estimación de máxima verosimilitud, usando el test de Wald y la razón de verosimilitud. En los modelos construidos, se evaluó el supuesto de proporcionalidad (prueba de asunción de proporcionalidad comando 'phtest' de Stata).

El análisis estadístico se hizo con el programa Stata 11®.

Resultados

De las historias clínicas registradas en el Registro Institucional de Cáncer y la base de datos de la Clínica de Oncología Pediátrica del INC, se identificaron 91 casos con diagnóstico de rhabdomiosarcoma; de estas, se excluyeron 46 por no cumplir con los criterios de selección: 16 porque el diagnóstico no correspondía a rhabdomiosarcoma, 9 por haber recibido tratamiento completo en otra institución, 9 solo consultaron para obtener un segundo concepto, 5 fueron tratados en el servicio de oncología clínica de adultos, 5 asistieron solo para control local de la enfermedad con radioterapia y en 2 casos no se encontraron los datos completos en la historia clínica.

Las características demográficas y clínicas de los 45 pacientes incluidos en el análisis son presentadas en las tablas 1 y 2. El 55,6% de los pacientes (25 niños) fueron del sexo masculino con una relación masculino/femenino de 1,25:1. La mediana de edad fue de 10 años, con un predominio de pacientes mayores de 10 años que consultan a la institución (rango 0-18 años).

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de pacientes con rabdomiosarcoma tratados en la Clínica de Oncología Pediátrica del INC

Características	Frecuencia	Porcentaje
Edad		
0-4 años	13	28,9
5-10 años	9	20,0
Mayor de 10 años	23	51,1
Sexo		
Femenino	20	44,4
Masculino	25	55,6
Procedencia		
Urbano	30	66,7
Rural	15	33,3
Régimen de seguridad social		
Contributivo	15	33,3
Subsidiado	30	66,7
Localización de la lesión		
Favorable		
Genitourinario no vejiga no próstata	5	11,1
Órbita	2	4,4
Cabeza y cuello no parameningeo no órbita	1	2,2
Desfavorable		
Extremidades	17	37,8
Cabeza y cuello parameningeo	9	20,0
Tronco	5	11,1
Retroperitoneo	3	6,7
Estómago	1	2,2
Próstata	1	2,2
Vejiga	1	2,2
Tamaño de la lesión		
Menor de 5 cm	6	13,3
Mayor o igual a 5 cm	36	80,0
Sin dato	3	6,7
Tipo histológico		
Favorable		
Embrionario	25	55,6
Fusocelular	5	11,1
Botriode	1	2,2
Desfavorable		
Alveolar	12	26,7
No clasificado	2	4,4

La mayoría de los pacientes pertenecían al régimen de seguridad social en salud subsidiado (66,7%). Treinta pacientes (66,7%) residían en una zona urbana del país.

El 82,2% de los niños (37/45) consultó por tumores localizados en un sitio desfavorable, constituyendo las extremidades la región más comúnmente comprometida (17 pacientes), seguida de los tumores de cabeza y cuello parameningeos (9 pacientes).

La presencia de un tamaño tumoral mayor a 5 cm fue detectada en el 85,7% de los pacientes (36/42); 3 de los casos no tenían el registro del tamaño tumoral al ingreso.

El tipo histológico embrionario fue del 55,6% de todos los tumores (25/45) y el alveolar del 26,7% (12/45); solo se presentaron 5 casos de histología fusocelular (11,1%) y 1 caso de rabdomiosarcoma

Tabla 2. Clasificación por estadios de los pacientes con rabdomiosarcoma tratados en la Clínica de Oncología Pediátrica del INC

Características	Frecuencia	Porcentaje
Grupo clínico quirúrgico		
Temprano		
IA	2	4,4
IIA	3	6,7
Tardío		
IIIA	13	28,9
IIIB	7	15,6
IV	18	40
Sin dato	2	4,4
Estadio TNM inicial		
Temprano		
1	4	8,9
2	4	8,9
Tardío		
3	16	35,6
4	20	44,4
Sin dato	1	2,2
Metástasis al diagnóstico		
No tuvo metástasis	25	55,6
Múltiples lugares	10	22,2
Ganglios	6	13,3
Hígado	1	2,2
Hueso	1	2,2
Pulmón	2	4,4

botriode (2,2%); 2 casos no pudieron ser clasificados por no contar con suficiente muestra.

El grupo clínico quirúrgico más frecuente fue el IV, en el cual se clasificaron el 40% de los pacientes (18/45); le siguen el grupo IIIA y IIIB, con porcentajes del 28,9 y 15,6%, respectivamente (13/45 y 7/45); solo el 4,7% de los pacientes (2/45) fueron clasificados en grupo clínico quirúrgico IA y el 6,7% en IIA (3/45). En cuanto a la clasificación según el estadio TNM inicial, el 80% de los pacientes (36/45) se clasificaron en estadios avanzados (3 y 4) en el momento de su ingreso al INC. La presencia de metástasis se documentó en 20 (44,4%) pacientes y en 9 de ellos se encontraba en diferentes órganos; 6 pacientes presentaron metástasis solo en ganglios, 2 en pulmón, 1 en hueso y 1 en hígado; otros sitios en los que se registró metástasis fue en médula ósea, mediastino, piso pélvico, mamas, ovario y tejidos blandos. En relación con el tratamiento, se observó que 8 de los 45 pacientes incluidos en el estudio realizaron parte del tratamiento en otra institución y que 11 pacientes abandonaron el tratamiento antes de terminar.

La media del tiempo de seguimiento fue de 2,34 años con un rango de 0,19 a 9,15 años; durante este período, el 33,3% de los pacientes (15/45) presentó recaída: 4 a nivel local, 5 a nivel regional y 6 a nivel sistémico; y el 35,5% murió (16/45), siendo la progresión de la enfermedad la

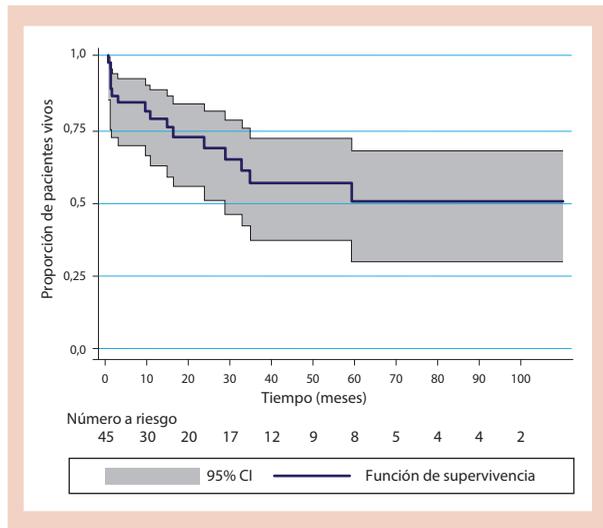


Figura 1. Probabilidad acumulada de supervivencia global.

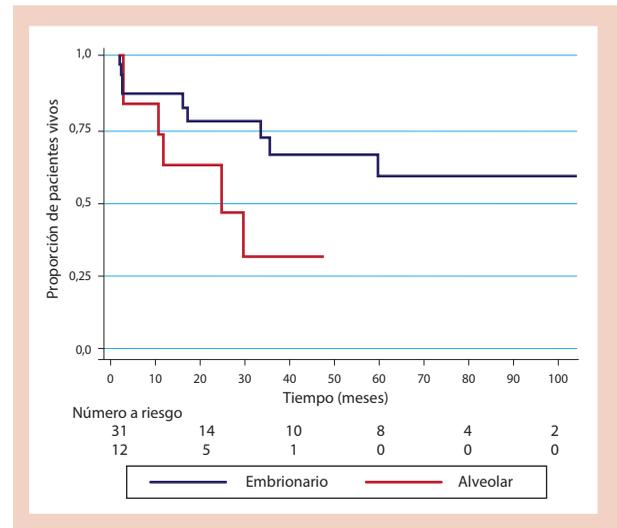


Figura 3. Supervivencia global por tipo histológico.

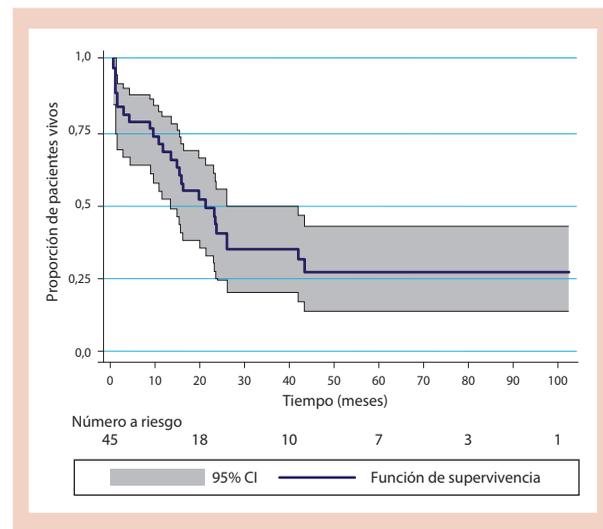


Figura 2. Probabilidad de supervivencia libre de evento.

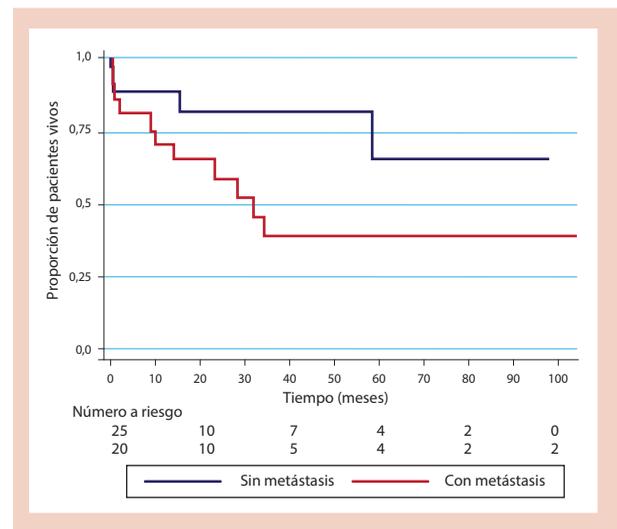


Figura 4. Supervivencia global por metástasis.

causa más frecuente por la cual se presentó este evento (8/45); uno de los casos no se incluyó en el análisis de supervivencia por no tener registro de la fecha del deceso. No se obtuvo la información sobre la presentación o no de recaída para 8 pacientes incluidos en el estudio. Se hicieron llamadas telefónicas para conocer el estado actual de 21 pacientes en los que no se encontró reporte de control durante el año 2009; sin embargo, no se pudo establecer contacto con 14 de ellos, por lo cual no se conoce su estado; por lo tanto, fueron censurados en la fecha del último control registrada en la historia clínica.

La tasa de mortalidad fue de 14,9 muertes por 100 pacientes/año; la media del tiempo de supervivencia global fue de 5,4 años (IC 95% 4,16-6,82) y la probabilidad acumulada de supervivencia global para la cohorte

fue del 50,3% (figura 1). Con relación a la supervivencia libre de evento, la probabilidad acumulada de supervivencia fue del 21,9% (IC 95% = 9,19-38,12%) (figura 2); la mediana del tiempo de supervivencia estimada fue de 1,72 años (IC 95% = 1,01-2,44 años).

La supervivencia global y libre de evento a los 3 y 5 años por cada una de las categorías se expone en la tabla 3. Para los dos eventos, se compararon las funciones de supervivencia, por las categorías de las variables sociodemográficas y por las características clínicas; además, se estimaron las razones de peligro para cada variable, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (ver tabla 3 y figuras 3 y 4). No se llevó a cabo el ajuste de las razones de peligro al no encontrar diferencias significativas en los análisis bivariados.

Tabla 3. Supervivencia global y libre de evento por características sociodemográficas y clínicas

Características	Supervivencia global				Supervivencia libre de evento			
	% SG		Log-rank	HR crudo (IC 95%)	% SLE		Log-rank	HR crudo (IC 95%)
	3 años	5 años	valor p		3 años	5 años	valor p	
Edad								
Menor de 10 años	69	69	0,3	1,74 (0,6-5)	42,2	33,7	0,59	1,23 (0,57-2,66)
Mayor o igual a 10 años	47,6	38,1			29,4	23,6		
Sexo								
Femenino	68,1	51,1	0,43	1,49 (0,54-4,12)	36,2	27,2	0,83	1,08 (0,5-2,32)
Masculino	48,6	48,6			33,6	28		
Procedencia								
Urbano	60	52,5	0,23	1,85 (0,67-5,15)	38	33,2	0,17	1,72 (0,79-3,78)
Rural	49,6	49,6			27,7	13,8		
Régimen de seguridad social								
Contributivo	46,8	46,8	0,91	1,06 (0,37-3,1)	27,6	27,6	0,94	1,03 (0,46-2,3)
No contributivo	59,2	50,7			38,3	27,4		
Localización								
Favorable	60	40	0,72	1,26 (0,36-4,45)	51,4	34,3	0,41	1,55 (0,53-4,5)
Desfavorable	57,3	57,3			31,5	26,2		
Tamaño tumoral								
Menor de 5 cm	66,7	66,7	0,31	2,72 (0,36-20,77)	20,8	20,8	0,94	0,96 (0,33-2,8)
Mayor o igual a 5 cm	56	49			38,8	29,6		
Tipo histológico								
Embriionario	65,7	58,4	0,09	2,45 (0,83-7,23)	44,9	34,9	0,06	2,14 (0,94-4,85)
Alveolar	31,3	0			9,4	0		
Grupo clínico quirúrgico								
Temprano	100	100	0,18	*	50	0	0,95	1,03 (0,31-3,44)
Tardío	52,1	46,3			31,1	27,2		
Estadio TNM inicial								
Temprano	100	100	0,0578	*	66,7	44,4	0,29	1,89 (0,56-6,31)
Tardío	49,2	42,2			29,7	25,5		
Metástasis								
No	81	64,8	0,087	2,44 (0,85-7,04)	49,6	33,1	0,26	1,55 (0,72-3,31)
Sí	37,8	37,8			21,3	21,3		

* No ocurrieron muertes en los estadios tempranos (HR no estimable).

Discusión

Los sarcomas de tejidos blandos representan aproximadamente el 8% de todos los cánceres del niño y, como categoría diagnóstica, son un grupo de tumores heterogéneo, del cual el rhabdomiosarcoma es el más frecuentemente diagnosticado, presentándose entre el 50 y 60% de todos los sarcomas de tejidos blandos. En la Clínica de Oncología Pediátrica del INC, el rhabdomiosarcoma representa el 4% de todas las neoplasias malignas.

Antes del uso de tratamiento multimodal con cirugía, poliquimioterapia y radioterapia, menos de un tercio de los niños con rhabdomiosarcoma sobrevivían. Actualmente, más del 70% de los niños con rhabdomiosarcomas localizados y aproximadamente el 50% de los pacientes menores de 10 años de edad e histología embrionaria pueden sobrevivir a la enfermedad^{7,9}. Esta mejoría en los resultados puede ser atribuida al implemento de sistemas de estadificación y clasificación en grupos de riesgo que han permitido el uso de tratamientos ajustados al riesgo con protocolos

de quimioterapia intensiva y mejor control local de la enfermedad, sumados al desarrollo de los cuidados de soporte.

En el estudio, la mayoría de los pacientes provenía de una zona urbana del país y el 66,7% de los niños pertenecía a un régimen subsidiado de seguridad social en salud. La distribución por sexos mostró un ligero predominio del sexo masculino, similar a lo informado por IRSG III y IV^{6,7}, y por el tercer estudio de tumores mesenquimales malignos (MMT-89) de la SIOP⁸. Nosotros no tenemos una razón biológica que explique que la mediana de edad de los pacientes que ingresaron a la cohorte fue el doble de lo informado por la generalidad de los autores de trabajos internacionales multicéntricos que han incluido un gran número de pacientes^{5,7,8}.

El mayor número de pacientes consultó por la presencia de un tumor localizado en un sitio desfavorable. La localización más frecuente fue en extremidades (37,8%), seguida por los pacientes con tumores de cabeza y cuello (26,6%). Similar a lo encontrado con la edad de los pacientes, la distribución del sitio primario

del tumor es diferente a lo informado en los estudios del IRSG^{7,10,11}, donde se detectó que aproximadamente un tercio de los tumores se localizan en cabeza y cuello, seguidos de la región genitourinaria en aproximadamente 25% de los casos y las extremidades en el 20%. Nosotros pensamos que las diferencias tanto en la edad de presentación, a expensas de un gran número de pacientes mayores de 10 años de edad y un número reducido de menores de 4, como en la distribución de los sitios primarios del tumor pueden ser explicadas por un sesgo de referencia por ser el INC un centro altamente especializado adonde son enviados los pacientes con estadios más avanzados y de peor pronóstico.

No observamos ninguna diferencia con relación a los tipos histológicos hallados en los estudios reportados por el IRSG y por la SIOP MMT^{6,8,12}.

A diferencia de lo comunicado en los estudios de países desarrollados, como los cuatro estudios del grupo IRS^{7,10-12}, los pacientes que consultan a nuestra institución llegaban con un estadio avanzado de la enfermedad. Como puede observarse en la tabla 2, el 84,5% de los pacientes tenía estadios III y IV, con enfermedad metastásica en el 44,4%. Cifra que es similar a las reportadas en México¹³, Venezuela¹⁴ y países de Asia y África con recursos económicos limitados^{15,16}. Como se mencionó anteriormente, el INC es un centro de referencia donde son atendidos pacientes que por sus condiciones clínicas, incluidas la enfermedad en estadios avanzados, no son atendidos en centros de menor complejidad; además, los autores consideran que otro factor que puede estar involucrado no solo en nuestra institución, sino en los centros de atención del niño con cáncer de los países pobres y en vías de desarrollo, es el diagnóstico tardío por las demoras secundarias a múltiples barreras de acceso a la atención oportuna, que podría contribuir a un diagnóstico de la enfermedad en estadios más tempranos¹⁷.

La tabla 3 muestra las probabilidades acumuladas de supervivencias globales y libres de evento a 3 y a 5 años de la serie de pacientes por cada una de las características clínicas analizadas. En el análisis de los factores asociados a la supervivencia, advertimos que los resultados están de acuerdo con lo informado universalmente^{1,4}. Los menores de 10 años de edad, la localización favorable del tumor primario, tener un tamaño tumoral menor de 5 cm, el tipo histológico embrionario y tener un estadio temprano de la enfermedad

como características independientes se relacionó con una probabilidad de supervivencia mayor, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. La supervivencia global y libre de evento (recaída o muerte) a cinco años fueron del 50,3 y 27,3%, respectivamente (figuras 1 y 2), muy inferior a los resultados de países desarrollados, pero similar a lo reportado en los países de Centroamérica, que informaron una supervivencia a cinco años del 44%, a pesar de la implementación de programas de hermanamientos con países desarrollados¹⁸.

Desafortunadamente, la baja incidencia del rabdomiosarcoma, su gran heterogeneidad clínica y biológica, el gran número de sitios de presentación, la variedad en la extensión de la enfermedad y los diferentes tipos histológicos hacen que el número de pacientes totales y en cada categoría de análisis limite la interpretación de los resultados de estudios relativamente pequeños, como el nuestro.

Los autores reconocen una gran limitación del estudio, cual es el número de pacientes que tuvimos que excluir por diversas razones. En aproximadamente un tercio de los pacientes, el diagnóstico consignado en los registros institucionales no corresponde al diagnóstico correcto y en el 4% de las historias clínicas los datos son incompletos y no permitieron tenerlos en cuenta para su estudio. Lo anterior es una situación que puede ser particular de nuestra institución y refleja que en el 39% de los pacientes la calidad de la historia clínica es subóptima. Aunque no está reportada en los estudios de grupos internacionales, creemos que es importante hacer evidente esta condición como parte de los aportes ofrecidos por este tipo de análisis descriptivos, a fin de que sirva para reflexionar sobre la necesidad de mejorar nuestra fuente secundaria de datos.

Conclusiones

El estudio realizado brinda un conocimiento objetivo sobre la supervivencia de los niños con rabdomiosarcoma tratados en la Clínica de Oncología Pediátrica del Instituto Nacional de Cancerología, lo que permite establecer la conveniencia de hacer ajustes al tratamiento actual de la enfermedad en los estadios avanzados, que, además de ser en los que con mayor frecuencia se inicia el tratamiento en el instituto, presentaron una supervivencia inferior a la reportada en otros estudios.

En el análisis de los factores pronósticos asociados a la supervivencia, no fue posible obtener resultados estadísticamente significativos, esto debido al pequeño tamaño de la muestra, por lo cual es relevante pensar en formar grupos de estudio conjuntos con otras instituciones del país y, de esta forma, conocer el estado real de los pacientes con rhabdomiosarcoma en Colombia. De igual manera, es importante la recolección de los datos de modo prospectivo, para evitar así el gran porcentaje de pérdida de información.

Referencias

1. Wexler LH, Meyer WH, Helman LJ. Rhabdomyosarcoma. In: Pizzo PA, Poplack DC, editors. *Principles and practices of pediatric oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 923-953.
2. Barr FG, Womer RB. Rhabdomyosarcoma. In: Orkin S, Fisher D, Look AT, Lux S, Ginsburg D, Nathan DG, editors. *Oncology of infancy and childhood*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 743-781.
3. Pappo A, Barr FG, Wolden SL. Pediatric rhabdomyosarcoma: biology and results of the North American Intergroup Rhabdomyosarcoma Trials. In: Pappo A, editor. *Pediatric bone and soft tissue sarcomas*. Berlin: Springer; 2006. p. 103-132.
4. MacDonald SM, Friedmann AM, Tarbell NJ, Constine LS. Rhabdomyosarcoma. In: Halperin EC, Constine LS, Tarbell NJ, Kun LE, editors. *Pediatric radiation oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 204-229.
5. Crist WM, Garnsey L, Beltangady MS, Gehan E, Ruymann F, Webber B, et al. Prognosis in children with rhabdomyosarcoma: a report of the intergroup rhabdomyosarcoma studies I and II. Intergroup Rhabdomyosarcoma Committee. *J Clin Oncol*. 1990;8(3):443-52.
6. Baker KS, Anderson JR, Link MP, Grier HE, Qualman SJ, Maurer HM, et al. Benefit of intensified therapy for patients with local or regional embryonal rhabdomyosarcoma: results from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV. *J Clin Oncol*. 2000;18(12):2427-34.
7. Crist W, Gehan EA, Ragab AH, Dickman PS, Donaldson SS, Fryer C, et al. The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J Clin Oncol*. 1995;13(3):610-30.
8. Stevens MC, Rey A, Bouvet N, Ellershaw C, Flamant F, Habrand JL, et al. Treatment of nonmetastatic rhabdomyosarcoma in childhood and adolescence: third study of the International Society of Paediatric Oncology--SIOP Malignant Mesenchymal Tumor 89. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2618-28.
9. Breneman JC, Lyden E, Pappo AS, Link MP, Anderson JR, Parham DM, et al. Prognostic factors and clinical outcomes in children and adolescents with metastatic rhabdomyosarcoma--a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV. *J Clin Oncol*. 2003;21(1):78-84.
10. Maurer HM, Beltangady M, Gehan EA, Crist W, Hammond D, Hays DM, et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-I. A final report. *Cancer*. 1988;61(2):209-20.
11. Maurer HM, Gehan EA, Beltangady M, Crist W, Dickman PS, Donaldson SS, et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-II. *Cancer*. 1993;71(5):1904-22.
12. Crist WM, Anderson JR, Meza JL, Fryer Ch, Raney RB, Ruymann FB, et al. Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV: results for patients with nonmetastatic disease. *J Clin Oncol*. 2001;19(12):3091-102.
13. Figueroa J, Cárdenas R, Rivera R, Castellanos A. Rhabdomyosarcoma, experiencia de siete años en el Instituto Nacional de Pediatría. *GAMO*. 2010;9(5):198-207.
14. Arcamone G, Giménez C, Pereira A, Reyes J, Gómez M, Mota D, et al. Rhabdomyosarcoma en niños. *Revista Venezolana de Oncología*. 2007;19(1):63-70.
15. Company F, Pedram M, Rezaei N. Clinical characteristics and the prognosis of childhood rhabdomyosarcoma in 60 patients treated at a single institute. *Acta Med Iran*. 2011;49(4):219-24.
16. Shouman T, El-Kest I, Zaza K, Ezzat M, William H, Ezzat I. Rhabdomyosarcoma in childhood: a retrospective analysis of 190 patients treated at a single institution. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2005;17(2):67-75.
17. Loh AH, Ha C, Chua JH, Seow WT, Chan MY, Tan AM, et al. Delays in diagnosis of pediatric solid tumors in Singapore. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009;31(10):734-8.
18. Friedrich P, Ortiz R, Strait K, Fuentes S, Gamboa Y, Arambú I, et al. Pediatric sarcoma in Central America: outcomes, challenges, and plans for improvement. *Cancer*. 2013;119(4):871-9.

Aproximación al manejo del dolor en la enfermedad ósea metastásica

Approach to the management of pain in metastatic bone disease

► Ana Antolínez P.¹, Pedro Pérez S.¹, Diego González R.¹

¹ Especialista en entrenamiento de Medicina del Dolor y Cuidados Paliativos, Universidad Militar Nueva Granada, Instituto Nacional de Cancerología (Bogotá, Colombia).

Resumen

Introducción: La enfermedad ósea metastásica es una condición frecuente y devastadora para el enfermo oncológico en términos de disminución de la funcionalidad, autonomía, dolor y reducción de la calidad de vida. El dolor óseo secundario a enfermedad metastásica tiene una etiología multifactorial compleja y se considera de difícil manejo. A pesar de la existencia de múltiples herramientas terapéuticas para esta condición, persiste un grupo importante de pacientes que no reciben un manejo optimizado de dolor.

Objetivos: El objetivo de este artículo es revisar las diferentes estrategias para el manejo del dolor óseo secundario a enfermedad metastásica.

Materiales y métodos: Se realizó una búsqueda de la literatura en PubMed, ScienceDirect y MD Consult, con palabras MeSH y texto libre a partir de 1989. Se obtuvieron 211 artículos y se seleccionaron 80 por su relevancia.

Conclusiones: El dolor óseo en la enfermedad ósea metastásica se considera de etiología multifactorial y de difícil manejo; existen diferentes estrategias terapéuticas para su tratamiento, recomendándose la aplicación de la analgesia multimodal. El especialista en dolor tiene un papel fundamental en la orientación del manejo no solamente farmacológico, sino en la estructuración de un tratamiento multidisciplinario coordinado encaminado al logro de los objetivos.

Palabras clave: Metástasis ósea, bifosfonatos, manejo de dolor, analgésicos, analgésicos opioides, anticonvulsivantes, radioterapia, radioisótopos.

Abstract

Introduction: Metastatic bone disease is a common and devastating condition for cancer patients in terms of reduced functionality, autonomy, pain and decreased quality of life. Bone pain induced by cancer metastases has a complex multifactorial etiology and is considered difficult pain management. Despite the existence of multiple therapeutic tools for this condition, a large group of patients did not receive appropriate pain management.

Objectives: The aim of this article is to review the different strategies for management of bone pain secondary to metastatic disease.

Materials and methods: We performed a literature search in PubMed, ScienceDirect and MD Consult, with MeSH words and free text from 1989 where 211 articles were obtained. 80 of these articles were selected due to their relevance.

Conclusions: Bone pain in metastatic bone disease etiology is considered multifactorial, and difficult to manage; there are different therapeutic strategies for management; multimodal analgesia strategy is widely recommended. Pain specialist plays a key role not only in guiding the pharmacological management but in structuring a coordinated multidisciplinary approach aimed at achieving the objectives.

Keywords (MeSH): Bone metastases, bisphosphonates, pain management, analgesics, analgesics opioids, anticonvulsants, radiotherapy, radioisotopes.

Generalidades

La enfermedad metastásica ósea representa la mayor parte de lesiones óseas en los pacientes mayores de 40 años de edad. De hecho, el diagnóstico diferencial de una lesión ósea agresiva en un adulto es metástasis, mieloma, linfoma y sarcoma, en orden decreciente de frecuencia. Incluso, las lesiones óseas solitarias en este

grupo de edad son debidas con mayor frecuencia a un carcinoma metastásico¹.

A nivel mundial se estima que aproximadamente un 30-50% de pacientes con cáncer experimentan dolor^{2,3}, esta prevalencia puede llegar hasta el 60-90% en algunos tipos específicos de cáncer, como son los tumores de cabeza y cuello, genitourinarios, páncreas

Recibido: 16/06/2015. **Aceptado:** 14/01/2016

Derechos de reproducción: © 2016 Antolínez et al. Este es un artículo de acceso libre distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons BY-NC-ND, la cual otorga permiso público para compartir y usar los artículos bajo la condición de atribución al autor, no modificación de su contenido y no uso con fines comerciales. Este artículo debe citarse como Antolínez A, Pérez P, González D. Aproximación al manejo del dolor en la enfermedad ósea metastásica. Revista Colombiana de Hematología y Oncología. 2016;3(1):24-32.

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Ana Milena Antolínez Portillo, Instituto Nacional de Cancerología. Calle 1 N° 9-85 (Bogotá, Colombia)

Teléfono: 57(1) 334 2477. **Correo electrónico:** mantolinezp@gmail.com

Declaración de conflictos de interés: Ninguno.

y próstata⁴; en estadios avanzados o terminales de la enfermedad, se reportan prevalencias hasta del 70% y en supervivientes de cáncer se considera una prevalencia del 33%⁵. Existen múltiples causas de dolor en este grupo poblacional, pero es la enfermedad ósea metastásica su causa más común, representando del 60 al 80%^{6,7}, que además ocasiona complicaciones, como hipercalcemia, y eventos esqueléticos, como fractura patológica y compresión medular; el 70% de los pacientes clasifican su dolor óseo como moderado a severo con importante impacto en funcionalidad y calidad de vida⁸.

El dolor oncológico no controlado es uno de los principales síntomas que afectan de forma negativa la salud física y psicológica de los pacientes con diagnóstico de cáncer⁹, situación que es especialmente dramática debido a que existe evidencia sobre los múltiples efectos benéficos del control de dolor¹⁰; sin embargo, aún hay una importante brecha entre la evidencia clínica y la práctica. Se consideran múltiples barreras a las que se atribuye este desequilibrio, una de ellas es el inadecuado entrenamiento de los trabajadores de salud en cuanto a la valoración y medición del dolor con instrumentos validados¹¹, así como su manejo farmacológico^{12,13}, lo que explica que hasta un tercio de esta población reciba analgésicos comunes o débiles o, incluso, no reciban manejo farmacológico para el control del síntoma¹⁴⁻¹⁶.

La severidad del dolor óseo no necesariamente se relaciona con la magnitud del compromiso; así mismo, el dolor puede o no estar presente desde el inicio de la enfermedad¹⁷, y es considerado uno de los síntomas más incapacitantes para estos pacientes¹⁸. La caracterización del dolor es variable, pero, en general, se describe en términos de temporalidad como constante y en términos de calidad como un dolor somático (profundo); hay una asociación frecuente con dolor episódico, que puede estar relacionado con un evento desencadenante claro, como la movilización del segmento afectado, o puede no asociarse a un evento, en cuyo caso puede ser el resultado de la remodelación ósea frecuente y de microfracturas¹⁹.

Fisiopatología

En cuanto a su fisiopatología, inicialmente se consideró que el dolor de la enfermedad ósea metastásica tenía un origen inflamatorio o neuropático; sin embargo, estudios en modelos murinos muestran patrones

claramente diferenciados, tanto conductuales como neuroquímicos, en la médula espinal y neuronas sensoriales, lo que sugiere la coexistencia de diferentes tipos de dolor que persisten y cambian a medida que evoluciona la enfermedad²⁰. Anatómicamente en el hueso los nervios acompañan a los vasos sanguíneos nutricios; el periostio tiene una rica inervación sensitiva, que explica el dolor generado por la deformación ósea y fractura, a diferencia del tejido óseo propiamente dicho, donde predominan nervios simpáticos encargados del control vasomotor de tejido óseo y médula ósea²¹.

El origen fisiopatológico del dolor óseo en la enfermedad metastásica es multifactorial, en el que participan sustancias producidas por células tumorales, células inflamatorias y células propias del tejido óseo. Por un lado, están los estímulos mecánicos sobre nociceptores (neurona sensitiva aferente de primer orden), ocasionados directamente por el efecto de masa sobre el periostio y sus fibras nerviosas, así como sobre las estructuras adyacentes; por otro lado, nos encontramos con toda una cascada de elementos pro inflamatorios, algogénicos y factores de crecimiento que se encuentran en estrecha relación con la fisiopatología de la enfermedad metastásica propiamente dicha. El receptor vaniloide (RV), ubicado en el nociceptor, es activado por la caída en el pH debido al aumento en la concentración de hidrogeniones, lo que puede ocurrir tanto por el daño tisular y la apoptosis asociado al cáncer como por la activación de células inflamatorias.

Los osteoclastos durante su proceso de activación disminuyen el pH pericelular, lo cual puede contribuir al aumento del dolor; otras sustancias que incrementan la actividad de estos nociceptores son el calor, los lípidos y la capsaicina²². La activación de receptores de endotelina implicada en la génesis del dolor acrecienta la transcripción de protooncogenes, como c-Fos²³, y existe evidencia indirecta de que su modulación podría impactar de forma positiva en el tratamiento del cáncer²⁴; los inhibidores de endotelina han sido evaluados en ensayos clínicos fase III en cáncer de próstata resistente a la terapia de privación hormonal, sin embargo, no se ha demostrado aumento en la supervivencia global al adicionarlo a tratamiento con docetaxel²⁵. Otros receptores con actividad de nociceptor son: Drac1 (*the dorsal-root acid-sensing ion channel*), los cuales se activan por cambios en la tensión del tejido y el receptor de prostaglandina activado por derivados del ácido

araquidónico ampliamente utilizado para el control del dolor agudo (tabla 1).

Todas estas sustancias implicadas en la alteración del metabolismo óseo son también responsables de la neoproliferación de estructuras nerviosas y sobreexpresión de receptores en la membrana postsináptica, que son causantes de la sensibilización central, lo cual conlleva estados crónicos de dolor^{26,27}. Esta reorganización neuroquímica en los segmentos espinales incluye la hipertrofia de células gliales (astrocitos), disminución de la expresión de transportadores (recaptación) de glutamato, dando como resultado un exceso de este neurotransmisor a nivel de la sinapsis. A todo este conjunto de modificaciones se ha denominado toxicidad excitatoria.

Tabla 1. Localización y producción de agonistas de nociceptores

Localización/ nociceptor	Sustancia algógena	Célula productora
Periostio/mixto (purinérgicos, promiscuos)	Sustancia P, CGRP, ATP	Células tumorales, tejido óseo
Periostio/mixto	Prostaglandinas, endote- linas, bradicipina, factor estimulador de colonias, TNF- α , PDGF, IL-1, NGF, IL-6	Osteoclastos, osteoblastos, células tumorales, células inmunes
Región tumoral/TRPV1 y ASIC3	Acidosis	Osteoclastos y células tumorales

Manejo del dolor óseo metastásico

El manejo del dolor óseo metastásico debe tener como base el uso de terapias que produzcan alivio significativo del dolor, disminución de la interferencia del dolor en actividades diarias, reducción de otros síntomas relacionados con el dolor, tales como alteraciones del ánimo, fatiga y disturbios del sueño, procurando el menor riesgo de efectos adversos y secundarios, con efecto analgésico de inicio rápido y duradero, a un costo razonable.

El manejo farmacológico del dolor en enfermedad ósea metastásica se corresponde con su fisiopatología multifactorial; por lo tanto, incluye diversos fármacos, cada uno de ellos con diferentes objetivos terapéuticos, como disminución del tamaño tumoral, estabilización del metabolismo óseo, estabilizadores de procesos inflamatorios y neuromoduladores²⁸. Cada uno de estos grupos farmacológicos representa una variedad de efectos adversos y efectos secundarios que limitan su uso, de allí que se prefiriera una estrategia de analgesia multimodal, la cual implica la asociación de medicamentos con diferentes mecanismos de acción, a la mínima dosis

efectiva, con el fin de evitar los efectos indeseables que se producen más frecuentemente con las dosis elevadas que requerirían cada uno de ellos por separado para alcanzar el adecuado control del síntoma. Los grupos farmacológicos de utilidad en esta patología son los antiinflamatorios no esteroideos, opioides, bifosfonatos, corticosteroides, agentes quimioterápicos, además de otras estrategias terapéuticas, como la radioterapia y el manejo quirúrgico.

Radioterapia

El tratamiento radioterapéutico se indica cuando existe enfermedad extensa; el efecto secundario más relevante es la supresión medular, que limita la dosis de radiación; en la radioterapia hemicorporal superior, el efecto adverso más temido es la neumonitis posradiación, en hemicuerpo inferior; los síntomas gastrointestinales como diarrea y vómito pueden llegar a ser severos. El mecanismo por el cual se obtiene el alivio de dolor no es claro, sin embargo, la disminución del tamaño tumoral a expensas de la destrucción de células tumorales permite la remodelación osteoblástica del tejido lesionado; así mismo, la reducción de la actividad osteoclástica y la lesión sobre fibras nerviosas se consideran algunos de los mecanismos plausibles^{29,30}. Dentro de este manejo se incluye la radioterapia externa, la radioterapia hemicorporal y la aplicación de radiofármacos³¹. Aproximadamente, el 40% de los pacientes remitidos a servicios de radioterapia son pacientes con enfermedad ósea metastásica derivados para el manejo paliativo de su enfermedad.

En cuanto al tratamiento con radioterapia externa fraccionada, se encontró que en el 25% de los pacientes se produce alivio completo del síntoma, y alivio del 50% del nivel de dolor en el 41% de los pacientes. La mejoría del dolor puede verse desde la segunda semana, con un pico máximo de efecto entre la cuarta y sexta semanas del tratamiento; con un número necesario por tratar de 4,2 (CI95%: 3,7-4,7) y un tiempo de mantenimiento del efecto hasta de 12 semanas; no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la efectividad y efectos secundarios entre esquemas con diferentes dosis de fraccionamiento³². Las dosis estandarizadas de tratamiento se basan en manejo diario que va de 10 a 14 sesiones con dosis total de 30 a 35 Gy. En cuanto a radioterapia de dosis única, se considera que existe diferencia significativa con respecto

a la tasa de respuesta en control de dolor, a favor de 8 Gy versus 4 Gy³³; en relación con la costo-efectividad, los esquemas de dosis única parecen ser más favorables que los esquemas de dosis fraccionadas³⁴.

Radiofrecuencia

La ablación por radiofrecuencia es un procedimiento mínimamente invasivo, realizado bajo sedación consciente, guiado por imágenes, para el tratamiento de tumores sólidos, tanto en lesiones osteolíticas como osteoblásticas, en el que se aplica un estímulo térmico originado en un sistema eléctrico cerrado, directamente sobre la lesión, produciendo cambios citotóxicos celulares inmediatos que ocasionan necrosis tumoral; en general, se reserva para pacientes con contraindicación o refractarios al tratamiento convencional con radioterapia, o aquellos que tienen enfermedad localizada, como metástasis única. Se ha evidenciado mejoría significativa en el control de dolor hasta en el 95% de los pacientes tratados, con mantenimiento del resultado hasta 24 semanas posterior al procedimiento^{35,36}. La complicación que más se ha reportado es la necrosis cutánea localizada, aunque raramente ocurre.

Medicamentos analgésicos y adyuvantes

Los medicamentos que pueden tener uso en esta patología son acetaminofén, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) selectivos y no selectivos, antidepresivos, anticonvulsivantes, neuromoduladores y opioides.

El acetaminofén y los AINE tradicionales y selectivos son más efectivos que el placebo en relación con el control de dolor oncológico; no hay hasta el momento evidencia que muestre la superioridad de un AINE en particular³⁷; así mismo, hay discrepancia en la literatura disponible respecto a la superioridad de la administración del opioide en combinación con AINE o acetaminofén, dado que no se ha evidenciado disminución en nivel de dolor o consumo total de opioide al usar estas combinaciones³⁸; cabe mencionar que algunos estudios favorecen la elección del ketorolaco como terapia aditiva³⁹. A pesar de la falta de evidencia, estas combinaciones son una práctica habitual en los servicios de dolor dentro de los esquemas de analgesia multimodal⁴⁰.

Los antidepresivos y anticonvulsivantes son medicamentos comúnmente usados como adyuvantes analgésicos en dolor oncológico; ya hemos visto que

el dolor óseo metastásico tiene componente neuropático y además su pobre control favorece fenómenos de sensibilización central. Los antidepresivos y anticonvulsivantes tienen también otros efectos, como ser estabilizadores de ánimo (efecto antidepresivo y ansiolítico) e inductores de sueño, que son benéficos en estos pacientes; cabe resaltar que el efecto de alivio de dolor es independiente del efecto antidepresivo, ya que el efecto analgésico se presenta ante dosis menores y en ausencia de depresión⁴¹.

De todos los antidepresivos, son los tricíclicos (TCA) los que han mostrado mayor eficacia en control de dolor; en dolor neuropático, la amitriptilina tiene un NNT 1,4⁴²; otros grupos de antidepresivos, como los duales selectivos venlafaxina, desvenlafaxina y duloxetina, han mostrado efecto benéfico, por ejemplo, para control de polineuropatía dolorosa, venlafaxina presenta NNT 5,2⁴³. Los inhibidores selectivos de recaptación de hidroxitriptamina (5HT), como citalopram, fluoxetina y paroxetina, no han mostrado ser efectivos en comparación con los TCA⁴⁴. Anticonvulsivantes como carbamazepina, oxcarbamazepina, topiramato y lamotrigina han mostrado efectividad analgésica en neuralgia del trigémino, no hay literatura que favorezca su uso en otros tipos de dolor neuropático relacionados con cáncer^{45,46}.

Anticonvulsivantes como gabapentino y pregabalina han demostrado ser útiles en el manejo de dolor neuropático relacionado y no relacionado con cáncer⁴⁷; así mismo, la combinación de opioide más antidepresivos y antiepilépticos provee una mejor analgesia que cada uno de ellos por separado⁴⁸. La combinación de pregabalina a dosis bajas de 25 y 50 mg en combinación con antidepresivos (mirtazapina) y opioide (morfina) mostró ser efectiva en el control de dolor y baja incidencia de efectos secundarios en un estudio⁴⁹.

La ketamina es un conocido agente anestésico que en dosis subanestésicas se considera un analgésico adyuvante en el tratamiento de dolor oncológico; sin embargo, no existe evidencia sólida que avale su uso rutinario en dolor óseo metastásico⁵⁰.

Los opioides se consideran medicamentos de elección en pacientes con dolor moderado a severo. Opioides débiles como codeína y tramadol han mostrado ser menos efectivos en el control del síntoma al ser comparados con otros opioides como morfina y fentanilo, y se han asociado a mayor incidencia de

efectos secundarios gastrointestinales⁵¹. Existen factores individuales y poblacionales que afectan la sensibilidad a algunos opioides, como morfina, por lo cual es importante tener en cuenta la fármaco-genómica poblacional si esta existiese, así como identificar de forma oportuna fenómenos de tolerancia opioide, de modo que se realice la rotación a otro opioide para lograr el adecuado control del dolor; en este sentido, la morfina y oxicodona se consideran medicamentos equipotentes en control de dolor oncológico⁵².

Nuevos medicamentos opioides, como el tapentadol, han mostrado beneficio en control de dolor oncológico moderado a severo, incluyendo dolor por enfermedad ósea metastásica, con menor incidencia de efectos secundarios gastrointestinales y, por lo tanto, mejor tolerabilidad⁵³. Para el manejo del dolor episódico, se prefieren aquellos medicamentos que ofrecen sistemas de liberación rápida que permitan un inicio de acción casi inmediata; dentro de este perfil farmacológico encontramos la morfina de liberación inmediata; sin embargo, los metaanálisis no ofrecen información concluyente que favorezca su uso debido a la pobreza de los estudios⁵⁴. Por otro lado, encontramos los sistemas de liberación transmucosa, como el oral y nasal del fentanilo, con mayor efectividad frente a morfina y oxicodona de liberación inmediata⁵⁵⁻⁵⁷.

Terapia farmacológica antiosteoclástica

Denosumab

El denosumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 anti-RANKL; reduce la diferenciación, la actividad y la supervivencia de osteoclastos; tiene un amplio rango de acción en entidades patológicas donde se involucran los osteoclastos, incluyendo la osteoporosis, la artritis reumatoidea y el cáncer metastásico. La Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) recomienda su uso en pacientes con metástasis ósea con evidencia de destrucción, secundarias a cáncer de mama, y, recientemente, fue aprobado por la FDA para el tratamiento de metástasis óseas por tumores sólidos. La dosis recomendada es de 120 mg por vía subcutánea cada cuatro semanas⁵⁸. Los efectos secundarios más comunes son el dolor lumbar y óseo generalizado, y además es importante considerar el riesgo de osteonecrosis de mandíbula; probablemente sus mayores virtudes son la posibilidad de uso en paciente con falla renal y la facilidad de administración, ya que es subcutánea. Ha

demostrado ser no inferior frente a los bifosfonatos en el control de eventos óseos y dolor en carcinomas de mama, próstata y otros tumores⁵⁹⁻⁶¹, aunque no se ha demostrado que mejore la supervivencia global⁶².

Bifosfonatos

Los bifosfonatos son medicamentos que inhiben la resorción ósea osteoclástica (Rogers, 1997); se incorporan rápidamente al hueso y se liberan durante la resorción mediada por osteoclastos, deterioran la capacidad de los osteoclastos para adherirse a la superficie ósea, inhibiendo aún más la resorción ósea. Los bisfosfonatos también disminuyen el desarrollo de células precursoras de osteoclastos e inducen la apoptosis de los osteoclastos. Mediante la inhibición de la farnesil difosfato sintasa, una enzima clave en la ruta biosintética de mevalonato. Afectan la resorción ósea a través de la inhibición de la maduración de los precursores de osteoclastos, inhibición de la adhesión de células tumorales al hueso y la inhibición de producción de citoquinas pro inflamatorias. Los bifosfonatos que contienen nitrógeno (N-BPS) tienen la mayor actividad antirresortiva, el ácido zoledrónico es el aminobifosfonato más potente y es el único bisfosfonato intravenoso eficaz en todos los tipos de lesión ósea metastásica⁵⁸.

El pamidronato, zolendronato, ibandronato endovenosos han mostrado que, asociados a quimioterapia u hormonoterapia, son eficaces para reducir el dolor óseo, incidencia y tasa de eventos esqueléticos, y retardar los eventos esqueléticos en mujeres con cáncer de mama avanzado y metástasis óseas clínicamente observables. A su vez, el zolendronato e ibandronato endovenosos han demostrado mejoría en calidad de vida de estas pacientes. El ibandronato oral administrado diariamente, además de la quimioterapia o el tratamiento hormonal, es eficaz en reducción de dolor óseo, tasa de eventos esqueléticos y mejoría de la calidad de vida global⁶³.

El estudio ZICE (estudio de no inferioridad) comparó la administración de ibandronato oral versus zoledronato sin demostrar que el ibandronato fuera no inferior a zoledronato para el manejo de metástasis ósea por cáncer de mama⁶⁴. El estudio ZOOM también aclaró la forma de administrar el zoledronato, definiéndose que, después de nueve meses de tratamiento mensual, es posible continuar con administración de este cada 12 semanas para el tratamiento de cáncer de mama⁶⁵. En el estudio CAGB 90202, se evaluó la utilidad de

adicionar tempranamente el uso de zoledronato al manejo de cáncer de próstata, junto con terapia de deprivación androgénica (ADT), encontrándose que la adición no disminuyó los eventos esqueléticos, por lo cual la recomendación de guías como NCCN es utilizar bifosfonatos solo después de progresión con ADT⁶⁶.

Terapia con radionucleótidos

Son útiles para manejo de metástasis ósea poliosotópica, especialmente enfermedad con importante actividad osteoblástica; otro posible escenario es como alternativa en aquel paciente en quien la radioterapia está contraindicada, o que tiene mal control del dolor a pesar de haberla recibido. Las contraindicaciones relativas son: enfermedad sistémica no controlada, menos de tres metástasis óseas, metástasis osteolíticas puras, alto riesgo de mielotoxicidad por pobre reserva medular, expectativa de vida menor a 60 días, y las absolutas son: compresión medular, alto riesgo de fractura o fracturas críticas, falla renal, embarazo y lactancia. Las terapias más utilizadas son estroncio-clorhidrato-89 (Sr-89), samario lexidronam-153 (Sm-153), renio-186 (Re-186) y radium223 (Ra-223). El fósforo-32 P ya no es utilizado por alto riesgo de mielotoxicidad^{67,68}. En general, el mecanismo de acción está relacionado con daño del DNA de células tumorales y células inflamatorias, con muerte celular subsecuente y disminución de la producción de sustancias alógenas.

Después de la administración del radiofármaco, la posibilidad de incorporación a la matriz ósea en formación dependerá de la actividad osteoblástica; por esto, es importante definir la extensión y las características de la enfermedad con gammagrafía ósea; la excepción a esta regla es el estroncio y radium-223, ya que tienen propiedades físico-químicas similares al calcio, por lo cual pueden ingresar al hueso directamente. La radiación liberada localmente es de tipo beta, pero el samarium y renio también liberan radiación gamma, lo que permite realizar imágenes, y el radium-223 emite radiación alfa. El Ra-223 retrasa la presentación del primer evento óseo y mejora la supervivencia global en pacientes con cáncer de próstata resistente a la radiación⁶⁹. La eficacia de Ra-223 en cáncer de mama metastásico a hueso ha sido demostrada en modelo murino⁷⁰.

La mayoría de los estudios que evalúan la utilidad de radionucleótidos han sido desarrollados en cáncer de próstata⁷¹⁻⁷³. Algunos estudios han involucrado

pacientes con cáncer de mama^{74,75}; en un análisis, el 92% de los pacientes con cáncer de mama con metástasis ósea y dolor refractario respondieron al manejo con Sr-89⁷⁶, generalmente el dolor mejora 1-3 semanas, y es importante tener en cuenta que dos días luego de la administración el dolor óseo puede empeorar. El Re-186 tiene menor riesgo de mielosupresión que el Sr-89⁷⁷. El uso repetido es posible y seguro en pacientes que presentaron mejoría desde el inicio del tratamiento^{78,79}. El evento adverso más frecuente es la mielotoxicidad, predomina la trombocitopenia, seguido por anemia y neutropenia. Existen dudas sobre la seguridad del uso de bifosfonatos y radionucleótidos de forma combinada, aunque hay evidencia reciente que favorece su implementación⁸⁰.

Conclusión

El dolor óseo asociado a enfermedad metastásica tiene una alta incidencia y genera importante morbilidad en los pacientes con cáncer. Los mecanismos de generación del dolor son múltiples y se ha avanzado en el conocimiento de sus aspectos moleculares, sin embargo, la extrapolación de estos a la práctica clínica aún es limitada y las herramientas terapéuticas siguen siendo restringidas. El manejo debe ser individualizado y multidisciplinario, la participación de especialistas en oncología, dolor y cuidados paliativos, radioterapia, rehabilitación oncológica y ortopedia oncológica, entre otros, busca ofrecer el mejor y el más razonable abordaje disponible.

Dentro de las opciones de terapia farmacológica, se encuentran analgésicos comunes, analgésicos opioides, anticonvulsivantes, neuromoduladores y antidepresivos; el uso de bifosfonatos, denosumab, radioterapia, radioablación y radionucleótidos amplía las estrategias aportando un importante beneficio a este grupo de pacientes. Aunque el manejo de esta enfermedad es similar para los diversos tipos de cánceres que generan las metástasis, existen algunas consideraciones particulares, como la falta de utilidad del inicio temprano de bifosfonatos en pacientes con cáncer de próstata sensible a la terapia de deprivación androgénica; la posibilidad de continuar tratamiento cada tres meses con zoledronato luego de nueve meses de tratamiento mensual en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama; y la gran utilidad de radium-223 en cáncer de próstata con beneficio positivo en supervivencia global.

Referencias

1. Damron T. *Oncology and basic science*. (s. l.): Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
2. Pachman DR, Barton DL, Swetz KM, Loprinzi CL. Troublesome symptoms in cancer survivors: fatigue, insomnia, neuropathy, and pain. *J Clin Oncol* 2012;30(30):3687-96.
3. Van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007;18(9):1437-49.
4. Goudas LC, Bloch R, Gialeli-Goudas M, Lau J, Carr DB. The epidemiology of cancer pain. *Cancer Invest* 2005;23(2):182-90.
5. Epidemiología del dolor provocado por el cáncer. IASP Año Global del Dolor Producido por el Cáncer 2008-2009. Disponible en: http://www.iasppain.org/files/Content/ContentFolders/GlobalYearAgainstPain2/MusculoskeletalPainFactSheets/Epidemiology_Spanish.pdf
6. Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, Edmonson JH, Blum RH, Stewart JA, et al. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 1994;330(9):592-6.
7. Mercadante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. *Pain* 1997;69(1-2):1-18.
8. Gear RW, Miaskowski C, Gordon NC, Paul SM, Heller PH, Levine JD. Kappa-opioids produce significantly greater analgesia in women than in men. *Nat Med* 1996;2(11):1248-50.
9. World Health Organization. Palliative care: symptom management and end-of-life care: interim guidelines for first-level facility health workers. Geneva; 2004.
10. Hoskin P. Opioids in context: relieving the pain of cancer. The role of comprehensive cancer management. *Palliat Med* 2008;22(4):303-9.
11. Cleeland CS, Janjan NA, Scott CB, Seiferheld WF, Curran WJ. Cancer pain management by radiotherapists: a survey of radiation therapy oncology group physicians. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(1):203-8.
12. Dalal S, Bruera E. Access to opioid analgesics and pain relief for patients with cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10(2):108-16.
13. Pain and Policy Studies Group. Disponibilidad de analgésicos opioides en las Américas y en el mundo. University of Wisconsin Pain and Policy studies Group/WHO Collaboratin Center for Policy and Communications in Cancer Care, Madison, Wisconsin, EE. UU. Preparado para el I Congreso de la Asociación Latinoamericana de Cuidados Paliativos, VII Curso Latinoamericano de Medicina y Cuidados Paliativos, Guadalajara, México, 20-22 marzo 2002 (Monograph).
14. Harris K, Li K, Flynn C, Chow E. Worst, average or current pain in the Brief Pain Inventory: which should be used to calculate the response to palliative radiotherapy in patients with bone metastases? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007;19(7):523-7.
15. Langford DJ, Tripathy D, Paul SM, West C, Dodd MJ, Schumacher K, et al. Trajectories of pain and analgesics in oncology outpatients with metastatic bone pain. *J Pain* 2011;12(4):495-507.
16. Cleeland CS. The measurement of pain from metastatic bone disease: capturing the patient's experience. *Clin Cancer Res* 2006;12:6236s-6242s.
17. Puebla F. Tipos de dolor y escala terapéutica de la OMS. Dolor iatrogénico. *Oncología* 2005;28(3):139-43.
18. Mantyh PW. Substance P and the inflammatory and immune response. *Ann N Y Acad Sci* 1991;632:263-71.
19. Mantyh PW. Un enfoque mecanístico del dolor oncológico. *Rev Soc Esp Dolor* 2002;9:481-4.
20. Honore P, Rogers SD, Schwei MJ, Salak-Johnson JL, Luger NM, Sabino MC, et al. Murine models of inflammatory, neuropathic and cancer pain each generates a unique set of neurochemical changes in the spinal cord and sensory neurons. *Neuroscience* 2000;98(3):585-98.
21. Mercadante S, Arcuri E. Breakthrough pain in cancer patients: pathophysiology and treatment. *Cancer Treat Rev* 1998;24(6):425-32.
22. Nagy I, Rang H. Noxious heat activates all capsaicin-sensitive and also a sub-population of capsaicin-insensitive dorsal root ganglion neurons. *Neuroscience* 1999;88(4):995-7.
23. Basbaum AI. Immediate-early genes and pain: what's all the 'Fos' about? *APS J* 1994;3:49-52.
24. Armstrong AJ, Creel P, Turnbull J, Moore C, Jaffe TA, Haley S, et al. A phase I-II study of docetaxel and atrasentan in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14(19):6270-6.
25. Quinn DI, Tangen CM, Hussain M, Lara PN Jr, Goldkorn A, Moynour CM, et al. Docetaxel and atrasentan versus docetaxel and placebo for men with advanced castration-resistant prostate cancer (SWOG S0421): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(9):893-900.
26. Muralidharan A, Smith MT. Pathobiology and management of prostate cancer-induced bone pain: recent insights and future treatments. *Inflammopharmacol* 2013;21(5):339-63.
27. Mach DB, Rogers SD, Sabino MC, Luger NM, Schwei MJ, Pomonis JD, et al. Origins of skeletal pain: sensory and sympathetic innervation of the mouse femur. *Neuroscience* 2002;113(1):155-66.
28. Mantyh P. Pathophysiology of bone cancer pain. *Pain an Update Review* 2005.
29. Hoskin PJ, Ford HT, Harmer CL. Hemibody irradiation (HBI) for metastatic bone pain in two histological distinct groups of patients. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1989;1(2):67-9.
30. Hoskin PJ, Stratford MR, Folkes LK, Regan J, Yarnold JR. Effect of local radiotherapy for bone pain on urinary markers of osteoclast activity. *Lancet* 2000;355(9213):1428-9.
31. Janjan N, Lutz ST, Bedwinek JM, Hartsell WF, Ng A, Pieters RS Jr, et al. Therapeutic guidelines for the treatment of bone metastasis: a report from the American College of Radiology Appropriateness Criteria Expert Panel on Radiation Oncology. *J Palliat Med* 2009;12(5):417-26.
32. McQuay HJ, Collins S, Carroll D, Moore RA. Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001793.
33. Lutz ST, Chow EL, Hartsell WF, Konski AA. A review of hypofractionated palliative radiotherapy. *Cancer* 2007;109(8):1462-70.
34. Pal S, Dutta S, Adhikary SS, Bhattacharya B, Ghosh B, Patra NB. Hemi body irradiation: an economical way of palliation of pain in bone metastasis in advanced cancer. *South Asian J Cancer* 2014;3(1):28-32.
35. Dupuy DE, Liu D, Hartfeil D, Hanna L, Blume JD, Ahrar K, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of painful osseous metastases: a multi-center American College of Radiology Imaging Network trial. *Cancer* 2010;116(4):989-97.

36. Goetz MP, Callstrom MR, Charboneau JW, Farrell MA, Maus TP, Welch TJ, et al. Percutaneous image-guided radiofrequency ablation of painful metastases involving bone: a multicenter study. *J Clin Oncol* 2004;22(2):300-6.
37. Nabal M, Librada S, Redondo MJ, Pigni A, Brunelli C, Caraceni A. The role of paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in addition to WHO Step III opioids in the control of pain in advanced cancer. A systematic review of the literature. *Palliat Med* 2012;26(4):305-12.
38. Mercadante S, Giarratano A. The long and winding road of non steroidal antiinflammatory drugs and paracetamol in cancer pain management: a critical review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;87(2):140-5.
39. Moselli NM, Cruto M, Massucco P, Savojarado M, Debernardi F. Long-term continuous subcutaneous infusion of ketoprofen combined with morphine: a safe and effective approach to cancer pain. *Clin J Pain* 2010;26(4):267-74.
40. McNicol E, Strassels SA, Goudas L, Lau J, Carr DB. NSAIDs or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD005180.
41. McQuay HJ, Carroll D, Glynn CJ. Low dose amitriptyline in the treatment of chronic pain. *Anaesthesia* 1992;47(8):646-52.
42. Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999;83(3):389-400.
43. Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, Gram LF, Jensen TS. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2003;60(8):1284-9.
44. McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996;68(2-3):217-27.
45. Krafft RM. Trigeminal neuralgia. *Am Fam Physician* 2008;77(9):1291-6.
46. Buescher JJ. Carbamazepine for acute and chronic pain. *Am Fam Physician* 2006;73(9):1549-50.
47. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain* 2010;150(3):573-81.
48. Arai YC, Matsubara T, Shimo K, Suetomi K, Nishihara M, Ushida T, et al. Low-dose gabapentin as useful adjuvant to opioids for neuropathic cancer pain when combined with low-dose imipramine. *J Anesth* 2010;24(3):407-10.
49. Nishihara M, Arai YC, Yamamoto Y, Nishida K, Arakawa M, Ushida T, et al. Combinations of low-dose antidepressants and low-dose pregabalin as useful adjuvants to opioids for intractable, painful bone metastases. *Pain Physician* 2013;16(5):E547-52.
50. Bell RF, Eccleston C, Kalso EA. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD003351.
51. Koyalagunta D, Bruera E, Solanki DR, Nouri KH, Burton AW, Toro MP, et al. A systematic review of randomized trials on the effectiveness of opioids for cancer pain. *Pain Physician* 2012;15:ES39-58.
52. Riley J, Branford R, Droney J, Gretton S, Sato H, Kennett A, et al. Morphine or oxycodone for cancer-related pain? A randomized, open-label, controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 2015;49(2):161-72.
53. Kress HG, Koch ED, Kosturski H, Steup A, Karcher K, Lange B, et al. Tapentadol prolonged release for managing moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain. *Pain Physician* 2014;17(4):329-43.
54. Wiffen PJ, Wee B, Moore RA. Oral morphine for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD003868.
55. Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD, Charapata S, Gay M, Busch MA, et al. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). *Pain* 2001;91(1-2):123-30.
56. Zeppetella G, Davies AN. Opioids for the management of breakthrough pain in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD004311.
57. Webster LR, Slevin KA, Narayana A, Earl CQ, Yang R. Fentanyl buccal tablet compared with immediate-release oxycodone for the management of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with chronic cancer and noncancer pain: a randomized, double-blind, crossover study followed by a 12-week open-label phase to evaluate patient outcomes. *Pain Med* 2013;14(9):1332-45.
58. Loftus LS, Edwards-Bennett S, Sokol GH. Systemic therapy for bone metastases. *Cancer Control* 2012;19(2):145-53.
59. Iranikhah M, Stricker S, Freeman MK. Future of bisphosphonates and denosumab for men with advanced prostate cancer. *Cancer Manag Res* 2014;6: 217-24.
60. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377(9768):813-22.
61. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010;28(35):5132-9.
62. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prusova J, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011;29(9):1125-32.
63. Pavlakis N, Schmidt RL, Stockler M. Bifosfonatos para el cáncer de mama (revisión Cochrane traducida). *Biblioteca Cochrane Plus* 2006;(2). Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library 2006;(2). Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
64. Barrett-Lee P, Casbard A, Abraham J, Hood K, Coleman R, Simmonds P, et al. Oral ibandronic acid versus intravenous zoledronic acid in treatment of bone metastases from breast cancer: a randomised, open label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(1):114-22.
65. Amadori D, Aglietta M, Alessi B, Gianni L, Ibrahim T, Farina G, et al. Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2013;14(7):663-70.
66. Smith MR, Halabi S, Ryan CJ, Hussain A, Vogelzang N, Stadler W, et al. Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: results of CALGB 90202 (alliance). *J Clin Oncol* 2014;32(11):1143-50.
67. Hillegonds DJ, Franklin S, Shelton DK, Vijayakumar S, Vijayakumar V. The management of painful bone metastases with an emphasis on radionuclide therapy. *J Natl Med Assoc* 2007;99(7):785-94.

68. Pandit-Taskar N, Batraki M, Divgi CR. Radiopharmaceutical therapy for palliation of bone pain from osseous metastases. *J Nucl Med* 2004;45(8):1358-65.
69. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369(3):213-23.
70. Suominen MI, Rissanen JP, Kakonen R, Fagerlund KM, Alhoniemi E, Mumberg D, et al. Survival benefit with radium-223 dichloride in a mouse model of breast cancer bone metastasis. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(12):908-16.
71. Oosterhof GO, Roberts JT, de Reijke TM, Engelholm SA, Horenblas S, von der Maase H, et al. Strontium(89) chloride versus palliative local field radiotherapy in patients with hormonal escaped prostate cancer: a phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Genitourinary Group. *Eur Urol* 2003;44(5):519-26.
72. Tu SM, Millikan RE, Mengistu B, Delpassand ES, Amato RJ, Paggiaro LC, et al. Bone-targeted therapy for advanced androgen-independent carcinoma of the prostate: a randomised phase II trial. *Lancet* 2001;357(9253):336-41.
73. Sartor O, Reid RH, Hoskin PJ, Quick DP, Ell PJ, Coleman RE, et al. Samarium-153-Lexidronam complex for treatment of painful bone metastases in hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 2004;63(5):940-5.
74. Fuster D, Herranz D, Vidal-Sicart S, Muñoz M, Conill C, Mateos JJ, et al. Usefulness of strontium-89 for bone pain palliation in metastatic breast cancer patients. *Nucl Med Commun* 2000;21(7):623-6.
75. Baczyk M, Czepczynski R, Milecki P, Pisarek M, Oleksa R, Sowinski J. 89Sr versus 153Sm-EDTMP: comparison of treatment efficacy of painful bone metastases in prostate and breast carcinoma. *Nucl Med Commun* 2007;28(4):245-50.
76. Fuster D, Herranz D, Vidal-Sicart S, Muñoz M, Conill C, Mateos JJ, et al. Usefulness of strontium-89 for bone pain palliation in metastatic breast cancer patients. *Nucl Med Commun* 2000;21(7):623-6.
77. Sciuto R, Festa A, Pasqualoni R, Semprebene A, Rea S, Bergomi S, et al. Metastatic bone pain palliation with 89-Sr and 186-Re-HEDP in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2001;66(2):101-9.
78. Englaro EE, Schroder LE, Thomas SR, Williams CC, Maxon HR 3rd. Safety and efficacy of repeated sequential administrations of Re-186(Sn)HEDP as palliative therapy for painful skeletal metastases. Initial case reports of two patients. *Clin Nucl Med* 1992;17(1):41-4.
79. Sartor O, Reid RH, Hoskin PJ, Quick DP, Ell PJ, Coleman RE, et al. Samarium-153-Lexidronam complex for treatment of painful bone metastases in hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 2004;63(5):940-5.
80. Rubini G, Nicoletti A, Rubini D, Asabella AN. Radiometabolic treatment of bone-metastasizing cancer: from 186rhenium to 223radium. *Cancer Biother Radiopharm* 2014;29(1):1-11.

Linfoma no Hodgkin primario bilateral de glándula adrenal: reporte de caso en Colombia

Bilateral primary non-Hodgkin's lymphoma of adrenal gland: a case report in Colombia

► Mónica Duarte¹, Cynthia Fuentes², Andrés Peña³, William Kattah⁴, Patricia Bernal⁵, Carlos Saavedra⁶

¹ MD, Instituto de Oncología, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

² Estudiante de Medicina, Universidad de los Andes, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

³ MD, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Universidad de los Andes (Bogotá, Colombia).

⁴ MD, Departamento de Medicina Interna, Sección de Endocrinología, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

⁵ MD, Departamento de Imágenes Diagnósticas, Sección de Medicina Nuclear, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

⁶ MD, Departamento de Patología, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

Resumen

Presentamos el caso de un paciente de 75 años, hombre, con síndrome anémico y fiebre de origen desconocido. Estudio de médula ósea sin evidencia de malignidad. En RM de abdomen se detectaron masas bilaterales en glándulas suprarrenales de hasta 5 cm. Biopsia de lesión adrenal con resultado compatible con linfoma no Hodgkin B difuso de célula grande. Recibió tratamiento con seis ciclos de esquema R-CNOP, obteniendo remisión completa de la enfermedad durante 17 meses con posterior recaída hepática del linfoma. El paciente fallece por complicaciones asociadas a la patología.

Palabras clave: Linfoma no Hodgkin, Neoplasias de las glándulas suprarrenales, tomografía de emisión de positrones, metástasis de la neoplasia, estudios de casos.

Abstract

We present the case of a 75-year-old man with anemic syndrome and fever of unknown origin. Bone marrow study showed no malignancy. Bilateral adrenal masses of maximum 5 cm were detected on an abdominal MRI. Biopsy of adrenal lesion confirmed Diffuse Large B-Cell non-Hodgkin lymphoma. He received therapy with six cycles of R-CNOP, obtaining complete remission for 17 months, followed by hepatic relapse of the neoplasm. The patient died for complications of his disease.

Keywords: Lymphoma, large B-cell, diffuse; adrenal gland neoplasms; positron-emission tomography; neoplasm metastasis; case reports.

Introducción

Los linfomas primarios de glándula suprarrenal son una entidad neoplásica poco frecuente. Se han descrito aproximadamente 200 casos en la literatura mundial¹. La edad media de presentación es 62 años, con una mayor incidencia en hombres^{1,2}. En el 70% de los casos, los trastornos linfoproliferativos primarios de glándula suprarrenal corresponden a linfoma B difuso de célula grande. Generalmente, el compromiso tumoral es bilateral y, a pesar de la buena respuesta al tratamiento, el período libre de enfermedad es corto con una supervivencia a un año del 17,5%³, otorgándole un pobre pronóstico^{1,4}.

Finalmente, teniendo en cuenta su localización y los posibles efectos en diversos sistemas, el linfoma adrenal primario requiere atención médica interdisciplinaria.

Descripción del caso

Paciente hombre de 75 años con cuadro de síndrome inflamatorio sistémico consistente en astenia, adinamia y anemia normocítica, normocrómica de reciente aparición, sin etiología clara, asociado a fiebre de origen desconocido. Los estudios paraclínicos de ingreso reportan: leucocitos 6.100/mm³, neutrófilos 3.600/mm³, linfocitos 1.300/mm³, hemoglobina 10,3 g/dl, hematocrito 29,9%, VGM 92 fl y 206.000 plaquetas. Velocidad de sedimentación globular 78 mm/hora. LDH y β-2-microglobulina normales. Electroforesis de proteínas: inmunoglobulinas de cadenas livianas kappa 306,30 mg/dl y lambda 249,80 mg/dl; IgA 244,85 mg/dl, IgG 1.363 mg/dl e IgM 24,67 mg/dl. Biopsia de médula ósea hiper celular para la edad con hiperplasia mieloide y megacariocítica, negativa

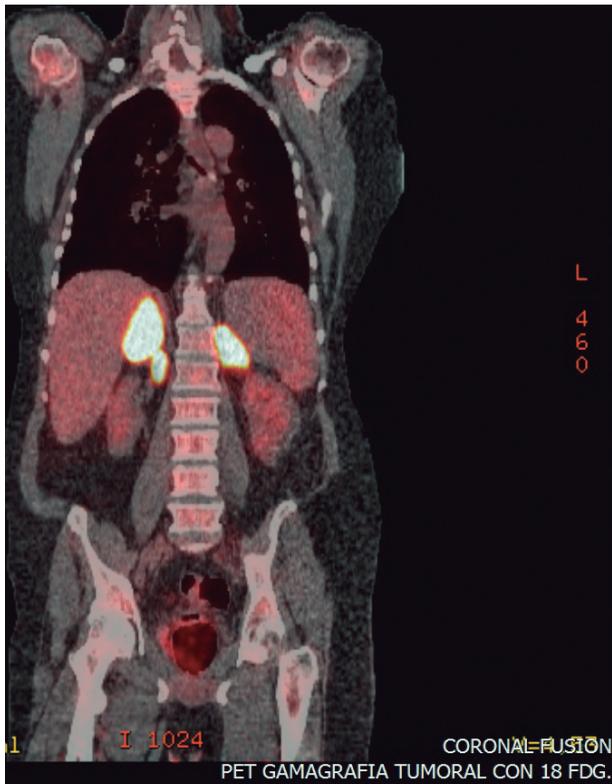
Recibido: 16/06/2015. **Aceptado:** 14/01/2016

Derechos de reproducción: © 2016 Duarte *et al.* Este es un artículo de acceso libre distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons BY-NC-ND, la cual otorga permiso público para compartir y usar los artículos bajo la condición de atribución al autor, no modificación de su contenido y no uso con fines comerciales.

Este artículo debe citarse como Duarte M, Fuentes C, Peña A, Kattah W, Bernal P, Saavedra C. Linfoma no Hodgkin primario bilateral de glándula adrenal: reporte de caso en Colombia. Revista Colombiana de Hematología y Oncología. 2016;3(1):33-37.

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: María Cynthia Fuentes Lacouture, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Instituto de Oncología Carlos Ardila Lulle (Bogotá, Colombia). **Dirección:** Calle 119 N° 7 - 75. **Teléfono:** 57(1) 6030303. **Correo electrónico:** cynthiafuentes27@gmail.com

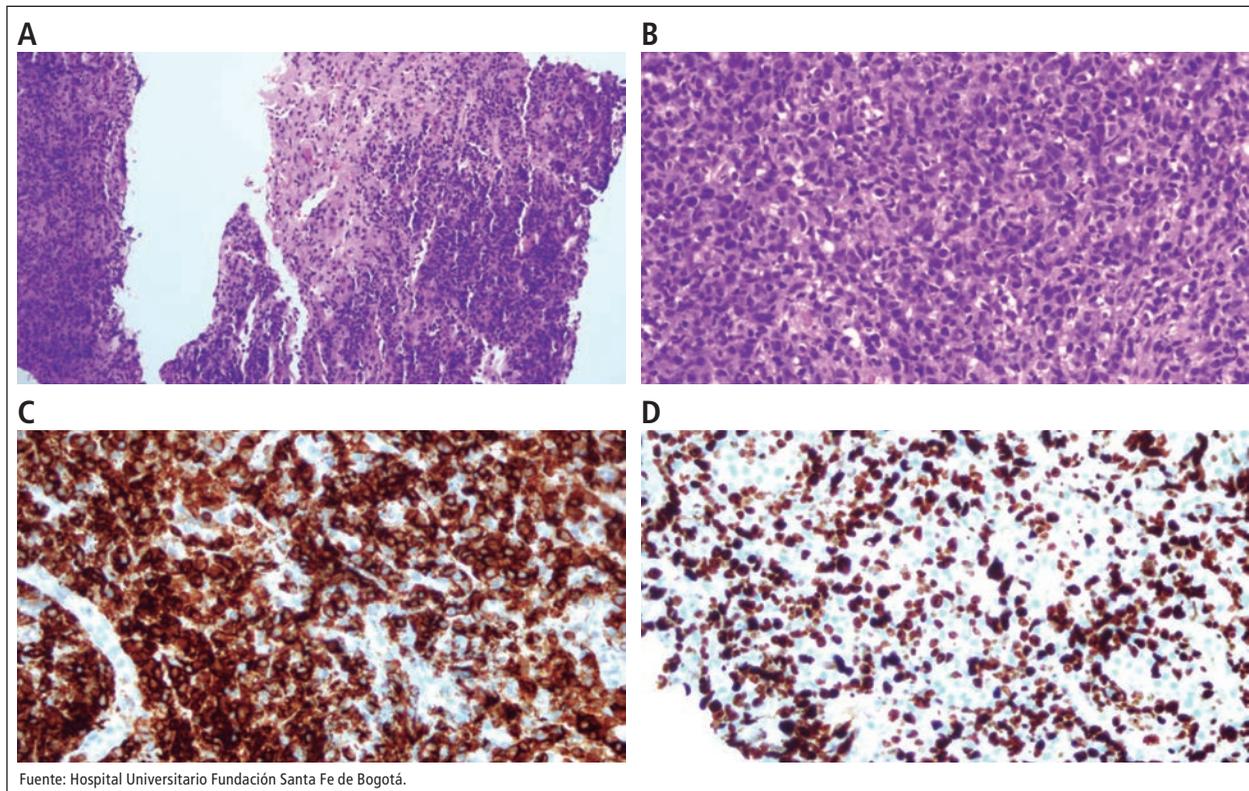


Fuente: Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.

Figura 1. Diagnóstico inicial. Hipercaptación de masas dependientes de ambas suprarrenales. Tomografía por emisión de positrones con 18 FDG (PET-SCAN).

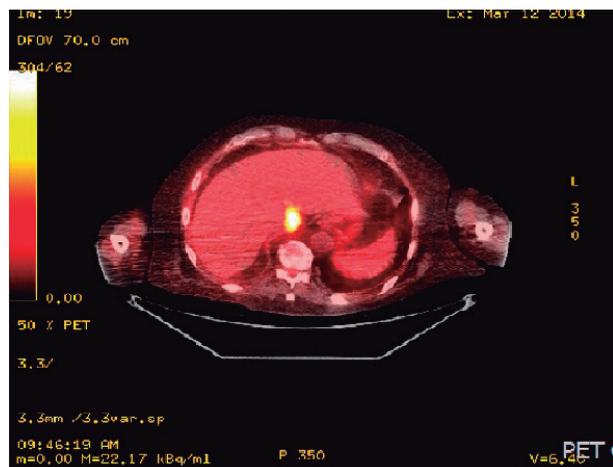
para infiltración por linfoma. Cortisol 195,9 nmol/l (valores normales 185-626 nmol/l), ecocardiograma con función sistólica global normal (fracción de eyección 66%), disfunción diastólica tipo I e insuficiencia tricuspídea leve.

Por sospecha de malignidad hematológica, se realiza biopsia de médula ósea sin evidencia de células anormales. El estudio de resonancia magnética de abdomen reporta masas suprarrenales sólidas, bilaterales, de 43 x 78 mm en glándula suprarrenal derecha y 59 x 30 mm en glándula izquierda. Se completa valoración con PET-SCAN, encontrando importante aumento de la captación en masas dependientes de ambas suprarrenales, de bordes bien definidos, con ganglios paraaórticos y paracavos con incremento de la captación, todo lo anterior sugestivo de malignidad (figura 1). Biopsia de masas suprarrenales reporta compromiso compatible con linfoma B difuso de célula grande con inmunofenotipo de las células B tumorales de CD20+, CD10(-), MUM-1(-), BCL2 y BCL6(-), el índice de proliferación celular medido con el KI67 es del 70% (figura 2). Con diagnóstico de linfoma B difuso de célula grande adrenal primario estado IIE e insuficiencia



Fuente: Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.

Figura 2. A. Hematoxilina eosina 20x, biopsia por aguja de glándula suprarrenal, en la que se observa compromiso por linfoma. B. Hematoxilina eosina 40x, compromiso difuso por células linfoides grandes. C. Estudio de inmunohistoquímica con CD20, 40x, se observa positividad para las células tumorales con el anticuerpo CD20 que confirma origen B de los linfocitos tumorales. D. Inmunohistoquímica 40x en la que se observa proliferación celular medida con el Ki-67 del 70%.



Fuente: Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.

Figura 3. Foco hipermetabólico en lóbulo caudado del hígado, consistente con patología maligna. Tomografía por emisión de positrones con 18 FDG (PET-SCAN).

adrenal. Se inicia manejo con quimioterapia esquema R-CNOP durante seis ciclos.

Se realiza evaluación intermedia después del tercer ciclo de quimioterapia en octubre 2012 con PET-SCAN que no muestra evidencia de compromiso adrenal o de otra localización. En marzo de 2014, el paciente consulta por cuadro de fiebre de una semana de evolución sin foco aparente y deterioro del estado general. Bajo la sospecha de recaída de linfoma se efectúa PET-SCAN, que evidencia foco hipermetabólico consistente con patología maligna en lóbulo caudado del hígado como único hallazgo (figura 3). Biopsia de médula ósea sin compromiso celular por linfoma. El paciente cursa con cuadro de deterioro del estado de conciencia y depresión respiratoria progresiva; fallece a los 20 meses del diagnóstico inicial.

Discusión

Los linfomas extranodales representan aproximadamente el 30% de los linfomas primarios. Sin embargo, el compromiso de órganos endocrinos es menos frecuente (3%), siendo la glándula tiroides el órgano más comúnmente afectado⁶ y con el linfoma B marginal siendo el subtipo más común entre estos.

Los linfomas primarios de glándula adrenal son entidades poco frecuentes, corresponden a menos del 1% de los linfomas no Hodgkin y al 3% de los linfomas extranodales primarios. Actualmente, existen menos de 200 casos reportados en la literatura mundial. Por lo general, se presentan en pacientes mayores de 60 años con una relación hombre a mujer de 1.8:1^{1,2}. Las publicaciones disponibles reportan compromiso

bilateral de las glándulas suprarrenales en el 75% de los casos^{1,2}, sin diferencia en la frecuencia en presentaciones unilaterales, con masas con tamaño de hasta 10 cm al momento del diagnóstico.

Desde el punto de vista clínico, los pacientes son sintomáticos en el 70% de los casos^{1,3}. La insuficiencia suprarrenal y los síntomas B (fiebre de origen desconocido y diaforesis de predominio nocturno) son las manifestaciones más frecuentes, seguidas de astenia y adinamia^{2,5}. Otros signos son hiperpigmentación de la piel, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías. Pueden presentarse manifestaciones neurológicas en el 7% de los casos.

Al igual que los linfomas en general, la fisiopatología del linfoma adrenal primario no está totalmente esclarecida. Hoy en día, diferentes teorías buscan explicar el fenómeno característico del compromiso bilateral y simultáneo de este linfoma. En la teoría 'efecto de campo', la génesis tumoral es secundaria a modificaciones genéticas en un campo anatómico determinado, promoviendo la aparición de neoplasias en dicha localización^{8,9}. Esta teoría ha mostrado aplicabilidad en neoplasias de cabeza, cuello, pulmón y colon, entre otras. Sin embargo, en el caso de linfomas adrenales, no explica completamente su fisiopatología⁸. Otras teorías mencionan 'organotropismo' como causa final de la infiltración por linfocitos aberrantes de las glándulas suprarrenales, secundaria a la migración de células malignas generadas en otras localizaciones^{9,10}.

En la valoración paraclínica de estos pacientes, deben incluirse estudios imaginológicos, como la tomografía axial computarizada, para caracterizar las lesiones. Además, se recomienda la inclusión del PET-SCAN en el estudio de estos pacientes, con cinco objetivos principales: estadificación inicial de la lesión, dirigir la biopsia a la zona o lesión de mayor actividad metabólica, evaluar la respuesta temprana a la terapia, evaluación final luego de terminada la terapia y reestadificación de la recaída en caso de presentarse.

Así mismo, la avidéz con la que la lesión capta glucosa (FDG) está en relación con el grado de agresividad de la patología y el grado de desdiferenciación. Sin embargo, el PET-SCAN no permite diferenciar entre linfoma primario o secundario, ya que la captación solo depende del grado e histología del linfoma. Independiente de la imagen que se realice, el diagnóstico debe ser confirmado por biopsia de la lesión, teniendo en

cuenta en el análisis previo al procedimiento estados hiperproductores de catecolaminas¹².

El tratamiento se ha basado en su inmunofenotipo. El esquema R-CHOP o los esquemas tipo CHOP, con una media de seis ciclos, son los tratamientos con mejores resultados. Lograr remisión completa con este esquema es factor de buen pronóstico y de supervivencia libre de enfermedad^{1,13}. En un estudio realizado por Kim *et al.* acerca del linfoma adrenal primario, se encontró una supervivencia total a dos años del 68% y una progresión libre de enfermedad del 51% en un total de 31 pacientes tratados con seis ciclos de quimioterapia con esquema R-CHOP³. Las tasas de remisión completa y parcial fueron del 55 y 32% de los pacientes, respectivamente³. La adrenalectomía previa a quimioterapia no ha demostrado beneficios al compararse con la administración de quimioterapia como primera y única medida terapéutica^{3,4}.

En cuanto al pronóstico, el índice pronóstico internacional IPI otorga dos puntos (edad mayor a 60 años y estado funcional mayor a 2) con un riesgo intermedio-bajo y una supervivencia a cinco años de aproximadamente el 50%. Sin embargo, la supervivencia del linfoma primario de glándula suprarrenal descrita en la literatura no es consistente con el pronóstico otorgado según el IPI, con una tasa de supervivencia menor y un desenlace desfavorable.

Otros factores que influyen en la evolución de este linfoma son el compromiso secundario del SNC, descrito en el 10% de los casos, causando un impacto negativo en estos pacientes^{1,17}. Los factores de riesgo para infiltración de SNC son niveles de LDH elevados y compromiso de sitios extranodales adicionales^{15,16}. Se debe entonces tener en cuenta la necesidad de quimioterapia intratecal complementaria en estos casos. Otro factor de mal pronóstico es la presencia de insuficiencia suprarrenal, cuya incidencia reportada en esta patología es cercana al 61%^{1,17}.

Finalmente, a pesar de las buenas tasas de remisión completa reportadas en la literatura, la supervivencia libre de enfermedad es corta y la probabilidad de recaída elevada⁴.

Conclusiones

El linfoma primario de glándula adrenal es una entidad poco frecuente entre los linfomas no Hodgkin, con una predominancia leve en hombres mayores de

60 años. La presentación clínica es variable, siendo bilateral y clínicamente sintomática en la mayoría de los casos. El subtipo más frecuente es el B difuso de célula grande y, aunque responde bien inicialmente al tratamiento, la tasa de recaída es alta y su pronóstico poco favorable. Reportamos un caso de linfoma adrenal bilateral primario asociado a insuficiencia suprarrenal en un paciente masculino mayor de 60 años, quien alcanzó remisión completa de la enfermedad posterior a tres ciclos de R-CHOP, que recae a los 20 meses de la fecha de diagnóstico inicial, con período de supervivencia comparable al descrito en la literatura mundial.

Referencias

1. Rashidi A, Fisher SI. Primary adrenal lymphoma: a systematic review. *Ann Hematol* 2013;92(12):1583-93.
2. Wang J, Sun NC, Renslo R, Chuang CC, Tabbarah HJ, Barajas L, et al. Clinically silent primary adrenal lymphoma: a case report and review of the literature. *Am J Hematol* 1998;58(2):130-6.
3. Kim YR, Kim JS, Min YH, Hyunyon D, Shin HJ, Mun YC, et al. Prognostic factors in primary diffuse large B-cell lymphoma of adrenal gland treated with rituximab-CHOP chemotherapy from the Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL). *J Hematol Oncol* 2012;5:49.
4. Grigg AP, Connors JM. Primary adrenal lymphoma. *Clin Lymphoma* 2003;4(3):154-60.
5. Wu HC, Shih LY, Chen TC, Chu SH, Tsai CC. A patient with bilateral primary adrenal lymphoma, presenting with fever of unknown origin and achieving long-term disease-free survival after resection and chemotherapy. *Ann Hematol* 1999;78(6):289-92.
6. Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972;29(1):252-60.
7. Kumar R, Xiu Y, Mavi A, El-Haddad G, Zhuang H, Alavi A. FDG-PET imaging in primary bilateral adrenal lymphoma: a case report and review of the literature. *Clin Nucl Med* 2005;30(4):222-30.
8. Chai H, Brown RE. Field effect in cancer-an update. *Ann Clin Lab Sci* 2009;39(4):331-7.
9. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 1953;6(5):963-8.
10. Kadoch C, Treseler P, Rubenstein JL. Molecular pathogenesis of primary central nervous system lymphoma. *Neurosurg Focus* 2006;21(5):E1.
11. Falchook FS, Allard JC. CT of primary adrenal lymphoma. *J Comput Assist Tomogr* 1991;15(6):1048-50.
12. Moulton JS, Moulton JS. CT of the adrenal glands. *Semin Roentgenol* 1988;23(4):288-303.
13. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: WHO, IARC; 2008.
14. Carroll BA, Ta HN. The ultrasonic appearance of extranodal abdominal lymphoma. *Radiology* 1980;136(2):419-25.

15. Kridel R, Dietrich PY. Prevention of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol* 2011;12(13):1258-66.
16. Boehme V, Zeynalova S, Kloess M, Loeffler M, Kaiser U, Pfreundschuh M, et al. Incidence and risk factors of central nervous system recurrence in aggressive lymphoma--a survey of 1693 patients treated in protocols of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Ann Oncol* 2007;18(1):149-57.
17. Hsu CW, Ho CL, Sheu WH, Harn HJ, Chao TY. Adrenal insufficiency caused by primary aggressive non-Hodgkin's lymphoma of bilateral adrenal glands: report of a case and literature review. *Ann Hematol* 1999;78(3):151-4.
18. Ozimek A, Diebold J, Linke R, Heyn J, Hallfeldt KK, Musack T. Bilateral primary adrenal non-Hodgkin's lymphoma - a case report and review of the literature. *Eur J Med Res* 2008;13(5):221-8.
19. Villa D, Connors JM, Shenkier TN, Gascoyne RD, Sehn LH, Savage KJ. Incidence and risk factors for central nervous system relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma: the impact of the addition of rituximab to CHOP chemotherapy. *Ann Oncol* 2010;21(5):1046-52.
20. Al-Fiar FZ, Pantalony D, Shepherd F. Primary bilateral adrenal lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1997;27(5-6):543-9.
21. Mozos A, Ye H, Chuang WY, Chu JS, Huang WT, Chen HK, et al. Most primary adrenal lymphomas are diffuse large B-cell lymphomas with non-germinal center B-cell phenotype, BCL6 gene rearrangement and poor prognosis. *Mod Pathol* 2009;22(9):1210-7.

Tumor neuroectodérmico gastrointestinal maligno (GNET): a propósito de un caso

Gastrointestinal neuroectodermal tumor (GNET): a case

► Diego Mauricio González-Ramírez^{1,2}, Juan Carlos Velásquez^{1,2}, Yenni Andrea Quevedo-Morales¹, Carlos Eduardo Bonilla¹, Ricardo Elías Bruges¹

¹ Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología (Bogotá, D.C., Colombia).

² Universidad El Bosque (Bogotá, D.C., Colombia).

Resumen

El tumor neuroectodérmico gastrointestinal maligno (GNET) es una entidad extremadamente rara recientemente descrita en la literatura médica y que también es conocida con el nombre de tumor similar al sarcoma de células claras en el tracto gastrointestinal (CCSLGT) por su similitud morfológica y molecular con el sarcoma de células claras de tendones y aponeurosis (CCS), pero, dada la presencia de rearrreglos de gen EWSR1 y la diferenciación neuroectodérmica, se ha considerado por algunos autores más apropiado el término GNET.

Es una enfermedad con pobre pronóstico, alta tasa de recurrencia y casi siempre metastásica desde el diagnóstico, lo que contrasta con el comportamiento relativamente indolente del CSS. En nuestro conocimiento, existen menos de 50 casos reportados de esta patología y a la fecha este sería el primero con primario localizado en hígado y con sobrevida libre de recaída prolongada luego de manejo quirúrgico adecuado y quimioterapia adyuvante.

Palabras clave: Tumor neuroectodérmico primitivo, sarcoma de células claras.

Abstract

The gastrointestinal neuroectodermal tumor malignant (GNET) is an extremely rare entity recently described in the literature and is also known as tumor-like clear cell sarcoma of the gastrointestinal tract (CCSLGT) for their morphological and molecular similarity clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses (CCS). However, given the presence of rearrangements of EWSR1 gene and neuroectodermal differentiation, some authors has been considered GNET more appropriate term.

It is a disease with poor prognosis and high recurrence rate almost always metastatic from diagnosis in contrast to the relatively indolent behavior of CSS. To our knowledge there are fewer than 50 reported cases of this disease and to date this would be the first case located in primary liver and prolonged relapse-free survival after appropriate surgical management and adjuvant chemotherapy.

Keywords: Neuroectodermal tumors, primitive, sarcoma, clear cell.

Introducción

El tumor neuroectodérmico gastrointestinal maligno (GNET) o tumor similar al sarcoma de células claras en el tracto gastrointestinal (CCSLGT) es una neoplasia de rara presentación que se ha documentado, en orden de frecuencia, en las paredes del intestino delgado, estómago e intestino grueso; predomina en niños y adultos jóvenes^{1,2}. Se asocia a alta tasa de recurrencia, metástasis y muerte temprana³.

Puede compartir similitudes inmunofenotípicas con otros tumores mesenquimales del tracto gastrointestinal,

como el tumor del estroma gastrointestinal (GIST), sarcoma sinovial monofásico y melanoma metastásico o primario, todos estos con distintas aproximaciones terapéuticas y pronósticas, por lo cual es de vital importancia ampliar el conocimiento de esta patología.

A continuación, se presenta el primer caso diagnosticado en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) y, en nuestro conocimiento, el primer caso publicado en Colombia; se resalta la importancia de otras herramientas no convencionales en sarcomas, como la citogenética molecular.

Recibido: 16/06/2015. **Aceptado:** 14/01/2016

Derechos de reproducción: © 2016 González et al. Este es un artículo de acceso libre distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons BY-NC-ND, la cual otorga permiso público para compartir y usar los artículos bajo la condición de atribución al autor, no modificación de su contenido y no uso con fines comerciales.

Este artículo debe citarse como González DM, Velásquez JC, Quevedo YA, Bonilla CE, Bruges RE. Tumor neuroectodérmico gastrointestinal maligno (GNET): a propósito de un caso.

Revista Colombiana de Hematología y Oncología. 2016;3(1):38-41.

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Diego Mauricio González. **Dirección:** Calle 1 N° 9-85 Bogotá, D.C. **Celular:** 320 691 2418.

Correo electrónico: dmaurogonzalez@gmail.com

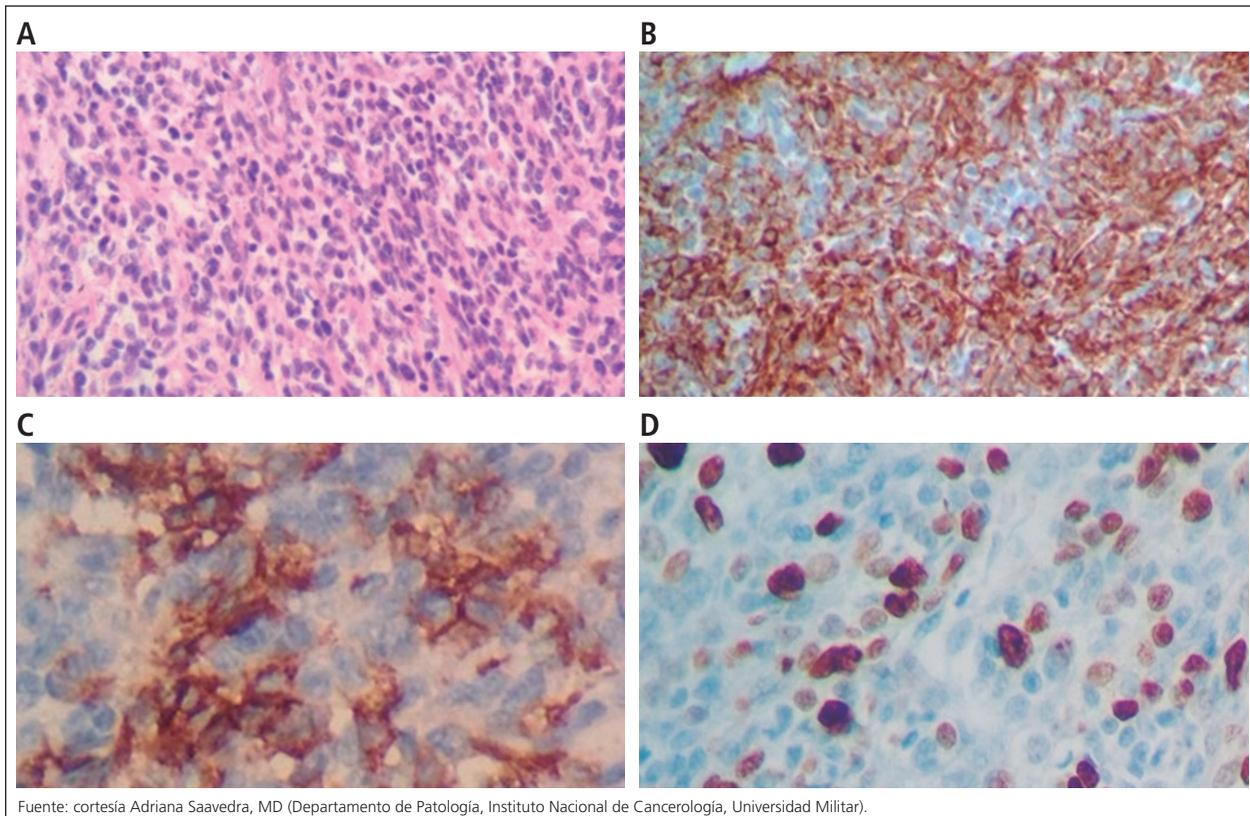
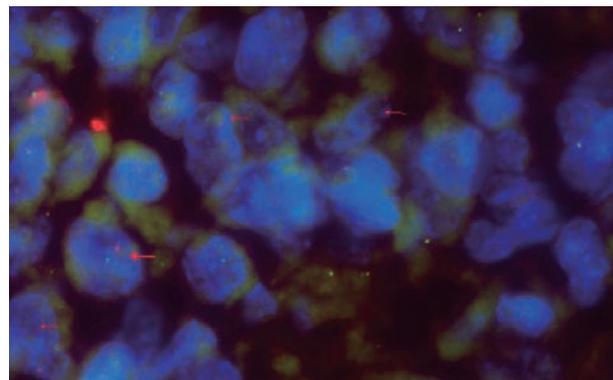


Figura 1. Patología e inmunohistoquímica de tumor en hígado (A: H/E. B: positividad CK8. C: positividad CD56. D: positividad CD99).

Descripción del caso clínico

Se trata de un hombre de 22 años de edad sin antecedente relevante que presenta un cuadro clínico de un mes de evolución caracterizado por dolor abdominal difuso en hipocondrio derecho y pérdida de peso no explicable. Inician estudios en marzo de 2013, identificando masa única en lóbulo hepático izquierdo de 14 cm, realizan TAC de tórax y resonancia abdominopélvica sin alteración. Deciden llevar a hepatectomía izquierda más colecistectomía el 4 de abril de 2013. La descripción patológica inicial reporta tumor mal diferenciado de alto grado compatible con sarcoma de alto grado, con bordes de sección focalmente comprometidos, por lo cual se decidió iniciar quimioterapia adyuvante de cuatro ciclos protocolo MAI (mesna, doxorubicina, ifosfamida), recibéndola entre mayo de 2013 hasta julio de 2014; al finalizar el tratamiento, se lleva a cabo revaloración con PET-CT, que reporta áreas de aumento del metabolismo, pero baja intensidad (SUV 1,8) en lecho quirúrgico, sin elementos que sugieran recaída local o a distancia. En enero de 2014, se efectúan estudios de revaloración: TAC de abdomen, gammagrafía ósea, PET-CT, que no muestran signos de recaída.

La revaloración del protocolo por el servicio de patología del INC reporta tumor maligno de alto grado compatible con sarcoma sinovial, con el siguiente reporte de inmunohistoquímica (figura 1): positivo para CD34, CK8, C56, Ki67 alto, CD99, BCL-2 y negatividad para EMA, sinaptofinina, cromogranina, AML, desmina, CD31, CK7, CK20, AFP, CD10, calponina, CD117, DOG-1, FLI1, NSE y miogenina. Sugiere realizar FISH para t(X;18). Dada la dificultad diagnóstica de este tumor y considerando como diagnóstico diferencial el GNET, se solicitó



Fuente: cortesía Tatiana Indira Roncancio (Departamento de Patología, Instituto Nacional de Cancerología).

Figura 2. FISH Break Apart para rearrreglos de EWR1.

FISH Break Apart para rearrreglos EWS-1, siendo positivo este último (figura 2). No se dispone en la institución de sondas necesarias para realizar FISH en búsqueda de t(X;18). Para septiembre de 2014, el paciente continúa asintomático y sin evidencia de recaída.

Discusión

El término tumor similar al sarcoma de células claras en el tracto gastrointestinal fue descrito en el año 2003¹; inicialmente, fue nombrado ‘tumor rico en osteoclastos del tracto gastrointestinal con características que recuerdan al sarcoma de células claras de partes blandas’. Es importante aclarar que un caso con hallazgos similares ya había sido descrito en 1985².

En el reporte original, era indispensable la presencia de células multinucleadas gigantes CD68 como marcador de diferenciación osteoclastica, pero los hallazgos histológicos se han ampliado y modificado³. A continuación, se describen los hallazgos reportados en la serie más grande publicada a la fecha:

- Localización principalmente en la submucosa o en la muscular propia y, en ocasiones, compromiso de la mucosa (ulceración 66%) del tracto gastrointestinal asociado a extensa necrosis.
- Presencia de nidos de células tumorales donde predomina apariencia epitelioide con actividad mitótica variable y, además, la presencia casi universal de positividad para S100^{4,5}, pero ausencia por inmunohistoquímica y estructural de diferenciación melanocítica (Melan-A y HMB45 negativo), y presencia de células gigantes multinucleadas similares al osteoclasto CD68 positivo en la mitad de los casos, a diferencia del reporte original.
- También, se describe la presencia casi universal de diferenciación neural/neuroectodérmica, por ejemplo, SOX-10 universalmente positivo y neuroendocrina: CD56 y sinaptofisina en el 70 y 56% de los casos, respectivamente. Aunque el CD99, marcador de diferenciación neuroectodérmica se describe como negativo, es importante reconocer que en esta misma serie solo se estudió el CD99 en 6 de 16 casos.
- Los marcadores de diferenciación epitelial AE1 y AE2 se consideran universalmente negativos, aunque reportaron que un caso fue positivo para CAM 5.2 (coctel de CK8 y C18); sin embargo, esta última inmunohistoquímica se realizó en 8 de 16 casos.

- Presencia casi universal de rearrreglos del gen EWS1; solo en un caso no se demostraron rearrreglos de este gen mediante técnica FISH Break Apart. Los rearrreglos documentados fueron la formación de quiméricos de fusión con ATF1 (50%) y CREB1 (25%).

A la fecha, se desconoce el origen de este tipo de neoplasia, pero los datos anteriores, sumados a análisis ultraestructurales que han identificado diferenciación neural^{3,6,7}, sugieren que el precursor es de linaje neuroectodérmico; por esto, algunos autores consideran más apropiado el termino GNET^{3,8}. No debe confundirse con el diagnóstico de tumores neuroendocrinos gastrointestinales, que corresponde a una patología completamente distinta⁹.

En nuestro conocimiento, existen menos de 50 casos reportados de esta patología. Afecta principalmente a adultos de edad media y los sitios de presentación más frecuentes son las paredes del intestino delgado, estómago e intestino grueso; al momento del diagnóstico casi siempre es metastásico y se asocia con alta tasa de recurrencia, metástasis y muerte temprana, con medianas de supervivencia de 32 meses³. Los diagnósticos diferenciales más importantes son el tumor del estroma gastrointestinal (GIST), melanoma metastásico o primario y sarcoma sinovial monofásico (SS).

La inmunohistoquímica tiene un papel fundamental en el diagnóstico diferencial con GIST¹⁰, ya que este último expresa CD117, DOG-1 y CD34, y la positividad para Melan-A y HMB45 en el melanoma.

Existen pocos casos SS monofásico primario de hígado y/o pared intestinal^{13,14}. Estos tumores son muy similares a GNET desde el punto de vista morfológico. Se propone búsqueda de marcadores de diferenciación epitelial, pues son casi siempre negativos en GNET³, aunque se describen casos de positividad, especialmente para CAM 5.2^{3,15,16}. Otro marcador de diferenciación mesenquimal, como es S100, que apoyaría el GNET, no excluye el diagnóstico de SS, ya que puede ser positivo hasta en un 30% de los casos¹⁸. La fuerte expresión de BCL-2, que sugiere fuertemente el diagnóstico de SS, también puede ser positiva en casos de GNET¹⁸. Existen reportes que refieren que la negatividad de CD99 y la positividad de SOX 10 apoyarían el diagnóstico de GNET sobre SS¹⁸, pero también se ha descrito positividad de CD99 en GNET¹⁹. Por lo anterior, es indispensable hacer estudios citogenéticos para la búsqueda de rearrreglos

t(X;18), que apoyan el diagnóstico de SS y de rearrreglos del EWSR1, que favorecen el diagnóstico de GNET.

Este es el primer caso de GNET en el INC y posiblemente corresponda al primer caso reportado en Colombia. A nivel internacional, en nuestro conocimiento, sería el primer caso reportado de GNET primario de hígado^{3,20}, puesto que se descartó de manera racional compromiso en otros sitios. El diagnóstico inicial fue SS, apoyándose en marcadores de diferenciación epitelial (CD8) neuroectodérmica (CD99) y neuroendocrina (CD56), junto con positividad de BCL-2, los cuales, como se discutió previamente, también pueden ser positivos en GNET; por esto, es indispensable la realización del FISH.

Se reporta sobrevida prolongada comparándola con series previas³, lo que puede sugerir una conducta terapéutica como la adoptada en este paciente (resección de tumor primario y quimioterapia adyuvante), pero a la fecha no existe consenso definitivo en este punto²¹. Actualmente, se está explorando la posibilidad de terapia sistémica mediante modulación de c-Met, ya que las proteínas de fusión formadas activan esta vía²². Se están realizando estudios clínicos con inhibidores tirosinquinasa^{23,24}.

Referencias

1. Zambrano E, Reyes-Mugica M, Franchi A, Rosai J. An osteoclast-rich tumor of the gastrointestinal tract with features resembling clear cell sarcoma of soft parts: reports of 6 cases of a GIST simulator. *Int J Surg Pathol.* 2003;11(2):75-81.
2. Alpers CE, Beckstead JH. Malignant neuroendocrine tumor of the jejunum with osteoclast-like giant cells. Enzyme histochemistry distinguishes tumor cells from giant cells. *Am J Surg Pathol.* 1985;9(1):57-64.
3. Stockman DL, Miettinen M, Suster S, Spagnolo D, Domínguez-Malagon H, Hornick JL, et al. Malignant gastrointestinal neuroectodermal tumor: clinicopathologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular analysis of 16 cases with a reappraisal of clear cell sarcoma-like tumors of the gastrointestinal tract. *Am J Surg Pathol.* 2012;36(6):857-68.
4. Antonescu CR, Nafa K, Segal NH, Dal Cin P, Ladanyi M. EWS-CREB1: a recurrent variant fusion in clear cell sarcoma--association with gastrointestinal location and absence of melanocytic differentiation. *Clin Cancer Res.* 2006;12(18):5356-62.
5. Balkaransingh P, Saad SA, Govil SC, Thind PK, Ballance CM, Weiss AR. Clear cell sarcoma of the gastrointestinal tract presenting as a second malignant neoplasm following neuroblastoma in infancy. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;58(3):481-2.
6. Donner LR, Trompler RA, Dobin S. Clear cell sarcoma of the ileum: the crucial role of cytogenetics for the diagnosis. *Am J Surg Pathol.* 1998;22(1):121-4.
7. Pauwels P, Debiec-Rychter M, Sciot R, Vlasveld T, den Butter B, Hagemeyer A, et al. Clear cell sarcoma of the stomach. *Histopathology.* 2002;41(6):526-30.
8. Bridge JA, Borek DA, Neff JR, Huntrakoon M. Chromosomal abnormalities in clear cell sarcoma. Implications for histogenesis. *Am J Clin Pathol.* 1990;93(1):26-31.
9. Zafar SF, Patil DH, Kauh JS, Adsay V, Kooby DA, Brucher E, et al. Neuroendocrine tumors (NET) of the gastrointestinal tract: experience at Winship Cancer Institute of Emory University. *J Clin Oncol.* 2012;30(15).
10. Miettinen M, Wang ZF, Lasota J. DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a study of 1840 cases. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(9):1401-8.
11. Zhang Q, Wang H, Ren L, Qi X, Liu F, Zhang D. Primary synovial sarcoma of the prostate metastatic to the liver and lung: a case report. *World J Surg Oncol.* 2014;12:194.
12. Srivastava A, Nielsen PG, Dal Cin P, Rosenberg AE. Monophasic synovial sarcoma of the liver. *Arch Pathol Lab Med.* 2005;129(8):1047-9.
13. Holla P, Hafez GR, Slukvin I, Kalayoglu M. Synovial sarcoma, a primary liver tumor--a case report. *Pathol Res Pract.* 2006;202(5):385-7.
14. Makhlof HR, Ahrens W, Agarwal B, Dow N, Marshalleck JJ, Lee EL, et al. Synovial sarcoma of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 10 cases. *Am J Surg Pathol.* 2008;32(2):275-81.
15. Donner LR, Trompler RA, Dovin S. Clear cell sarcoma of the ileum: the crucial role of cytogenetics for the diagnosis. *Am J Surg Pathol.* 1998;22(1):121-4.
16. Abdulkader I, Cameselle-Tejero J, de Alava E, Ruiz-Ponte C, Used-Aznar MM, Forteza J. Intestinal clear cell sarcoma with melanocytic differentiation and EWS [corrected] rearrangement: report of a case. *Int J Surg Pathol.* 2008;16(2):189-93.
17. Suárez-Vilela D, Izquierdo FM, Tojo-Ramallo S, Riera-Velasco JR, Escobar-Stein J. Malignant gastrointestinal neuroectodermal tumor showing overlapped immunophenotype with synovial sarcoma: CD99 and SOX10 antibodies are useful in differential diagnosis. *Am J Surg Pathol.* 2012;36(12):1905-8.
18. Guillou LW, Kraus MD, Dei Tos AP, Fletcher CD. S-100 protein reactivity in synovial sarcomas--a potentially frequent diagnostic pitfall. Immunohistochemical analysis of 100 cases. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 1996;4:167-75.
19. Pauwels P, Debiec-Rychter M, Sciot R, Vlasveld T, den Butter B, Hagemeyer A, et al. Clear cell sarcoma of the stomach. *Histopathology.* 2002;41(6):526-30.
20. Antonescu CR, Nafa K, Segal NH, Dal Cin P, Ladanyi M. EWS-CREB1: a recurrent variant fusion in clear cell sarcoma--association with gastrointestinal location and absence of melanocytic differentiation. *Clin Cancer Res* 2006;12(18):5356-62.
21. Thway K, Judson I, Fisher C. Clear cell sarcoma-like tumor of the gastrointestinal tract, presenting as a second malignancy after childhood hepatoblastoma. *Case Rep Med* 2014;2014:984369.
22. Davis IJ, McFadden AW, Zhang Y, Coxon A, Burgess TL, Wagner AJ, et al. Identification of the receptor tyrosine kinase c-Met and its ligand, hepatocyte growth factor, as therapeutic targets in clear cell sarcoma. *Cancer Res* 2010;70(2):639-45.
23. Wagner AJ, Goldberg JM, Dubois SG, Choy E, Rosen L, Pappo A, et al. Tivantinib (ARQ 197), a selective inhibitor of MET, in patients with microphthalmia transcription factor-associated tumors: results of a multicenter phase 2 trial. *Cancer* 2012;118(23):5894-902.
24. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01524926>

Instrucciones para los autores

Instructions for authors

Introducción

La *Revista Colombiana de Hematología y Oncología (RCHO)* es la publicación oficial de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO), tiene carácter trimestral y su finalidad es la expansión y difusión del conocimiento relacionado con la hematología, la oncología y otras áreas afines. Su visión es ser para 2020 la revista indexada en hematología y oncología más importante a nivel nacional.

Audiencia

La revista va dirigida a enfermeras, médicos generales y especialistas en las áreas de

hematología, oncología, patología y biología molecular, así como a tomadores de decisiones en salud, estudiantes y miembros de la comunidad académica y científica.

Áreas temáticas

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

Categorías de publicación

La revista publica en los siguientes formatos:

Formato	Descripción	Longitud máxima*
Editorial	Documentos breves que hacen referencia a temas de interés, local e internacional. Usualmente son encargados por el comité editorial.	1.000 palabras
Artículo original	Reportes de resultados originales de estudios realizados en cualquiera de las áreas de interés. Se incluyen en esta categoría las revisiones sistemáticas.	4.000 palabras 6 elementos entre figuras y tablas
Revisión	Consulta cuidadosa y crítica de la bibliografía existente sobre un tema, que proporciona una actualización narrativa y específica que sugiere pautas para nuevas investigaciones.	5.000 palabras 5 elementos entre figuras y tablas
Investigación	Manuscritos que aportan al desarrollo del conocimiento referente a la metodología de la investigación en hematología y oncología. Usualmente son encargados por el comité editorial.	3.000 palabras 4 elementos entre figuras y tablas
Casos clínicos	Descripción de un caso de interés para la práctica hematológica y oncológica rutinaria que represente una contribución significativa para la toma de decisiones y el desarrollo de la investigación.	2.000 palabras 3 elementos entre figuras y tablas
Imágenes	Presentación sucinta e ilustrada de un tema que muestra de forma didáctica un concepto referente a una enfermedad o diagnóstico hematológico u oncológico.	1.000 palabras 4 figuras
Cartas al editor	Comentarios al contenido de la revista o algún tema de interés común para los profesionales relacionados con la hematología, la oncología y otras áreas afines. Se reciben antes de la publicación del siguiente número al que hacen referencia.	500 palabras
Especiales	Documentos creados exclusivamente por solicitud del comité editorial. Incluye documentos históricos, homenajes y resultados destacados de estudios de investigación.	Variable

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

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

Consideraciones especiales

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

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

Sometimiento

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

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

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

Carta de presentación

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

- **Listado de autores:** debe indicarse en orden de aparición, indicando dos nombres y un apellido. En caso de que un autor desee usar sus dos apellidos, estos deben unirse con un guion.
- **Información de los autores:** un título de pregrado, un título de posgrado relevante y el nombre del departamento e institución u organización a la que se atribuirá el trabajo. Otra información, como código Orcid y página web, es opcional.
- **Autor de correspondencia:** nombre, dirección, teléfono fijo y correo electrónico. Se recomienda fuertemente que se consigne información institucional en lugar de personal.
- **Evaluadores sugeridos (opcional):** nombre completo y datos de contacto de pares evaluadores para el artículo.

Adicionalmente, debe presentar las siguientes declaraciones:

- **Contenido inédito:** los autores certifican que el manuscrito o partes significativas de este no han sido publicadas o sometidas en revistas diferentes a la *RCHO*.
- **Cumplimiento de las normas éticas vigentes:** los autores certifican que la información plasmada en el manuscrito es auténtica y que,

según aplique, la ejecución del estudio ha cumplido con la reglamentación vigente sobre ética en investigación.

- **Autoría:** los autores certifican que cumplen con los cuatro criterios de autoría del ICMJE:
 1. Realizar contribuciones sustanciales a la concepción o diseño del estudio; o la adquisición, análisis o interpretación de los resultados.
 2. Escritura del manuscrito o la revisión crítica de su contenido intelectual.
 3. Aprobación del contenido final del manuscrito.
 4. Aceptación de la responsabilidad del contenido del manuscrito, con el fin de garantizar que toda inquietud relacionada con la exactitud o integridad de cualquier parte del trabajo sea investigada y resuelta adecuadamente.
- **Respeto a los derechos de reproducción:** en caso de que el manuscrito use tablas o figuras que provengan de otras fuentes ya publicadas, los autores certifican que han recibido permiso de la respectiva editorial para reproducirlas. Se deben anexar los soportes correspondientes.
- **Conflictos de interés:** los autores deben declarar la existencia de intereses económicos o intelectuales que puedan resultar en sesgos o decisiones inadecuadas sobre la investigación, para que los lectores, los evaluadores y el comité editorial puedan emitir sus propias conclusiones. Cada autor debe diligenciar y adjuntar el formato interactivo desarrollado por el ICMJE, disponible en <http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>
- **Otorgación de licencia para publicar:** los autores otorgan a la revista el permiso para publicación del manuscrito en caso de ser aceptado. Se generará una licencia *creative commons* para la distribución sin modificaciones ni fines comerciales del artículo (CC BY-NC-ND 4.0), con la condición de atribución a los autores (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>).

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

Requisitos del manuscrito

- Formato de archivo de texto enriquecido (RTF), Microsoft Word® (DOC o DOCX) o Libre Office (ODT).
- Hoja carta, márgenes de 2,5 centímetros.
- Fuente Arial, tamaño 12 puntos, interlineado doble.
- No exceder la longitud máxima indicada en las categorías de publicación.
- Estar escrito con adecuada redacción, ortografía y gramática. Si bien la RCHO hace corrección de estilo de los artículos aceptados, un manuscrito considerado incomprensible para el editor será rechazado.
- Tener las siguientes secciones, comenzando en páginas diferentes:
 1. Portada:
 - Título completo del manuscrito en español.
 - Título corto en español (50 caracteres incluyendo espacios).
 - Resumen en español: máximo 250 palabras. Los artículos originales requieren un resumen estructurado compuesto por introducción, objetivos, métodos, resultados y conclusiones. Los ensayos clínicos deben seguir los lineamientos de Consort (<http://www.equator-network.org>).
 - Cinco a diez palabras clave en español usando los descriptores en ciencias de la salud (DeCS, <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>), los cuales no hacen parte del conteo de palabras.
 - Título completo del manuscrito en inglés.
 - Resumen en inglés (*abstract*): debe cumplir con las mismas características del resumen en español.
 - Cinco a diez palabras clave en inglés usando términos MeSH válidos (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>).
 2. Cuerpo del manuscrito: debe estar dividido en secciones y subsecciones según el tipo de publicación. Se recomienda fuertemente que los artículos originales y los casos clínicos sigan las guías de publicación de la Red Equator según el tipo de estudio

- (<http://www.equator-network.org>). Para mayor información sobre estas secciones, consultar las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE, por su sigla en inglés), sección "Preparación del manuscrito", disponibles en <http://www.icmje.org/recommendations/>. Al final de los artículos originales se deben incluir cuatro secciones adicionales:
- Agradecimientos: única sección opcional; se usa para reconocer a las personas que dieron importantes aportes al manuscrito sin cumplir con los criterios de autoría.
 - Aspectos éticos de la investigación, según corresponda.
 - Fuente de financiación del estudio.
 - Conflictos de interés: breve resumen de los potenciales conflictos de interés identificados a partir de la declaración hecha para la carta de presentación.
3. Referencias: se debe usar el formato Vancouver (descritas en orden de citación usando números arábigos), generadas idealmente por un *software* de citación. Existe un listado exhaustivo de ejemplos en https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. Para información detallada sobre cómo citar fuentes inusuales, como bases de datos y páginas web, consultar el libro *Citing medicine*, disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>
 4. Tablas: se usan para presentar con exactitud datos repetitivos que tomarían demasiado texto para su descripción. Deben numerarse en orden de citación usando números arábigos, tener un título corto y autosuficiente, y un pie de tabla con notas relevantes y la explicación de las siglas usadas. Se deben crear usando la opción de tabla de un procesador de texto; no se aceptarán tablas que separen sus columnas con tabulaciones o espacios introducidos manualmente.
 5. Figuras: se usan para visualizar datos repetitivos de forma que se 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.

Evaluación y publicación

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

1. La oficina editorial verificará que se cumplan los requisitos mínimos del sometimiento (ver secciones "Carta de presentación" y "Requisitos del manuscrito" en la sección anterior). De encontrar faltas importantes, esta solicitará a los autores que realicen los ajustes correspondientes.
2. Una vez el manuscrito cumpla con los requisitos mínimos, el editor determinará si el manuscrito sometido es de interés de la revista. De ser negativo, se enviará un comunicado a los autores comunicando la decisión y finalizando el proceso.

3. Si el manuscrito es de interés de la revista, la oficina comunicará a los autores sobre el inicio del proceso de evaluación. El editor asignará mínimo dos pares evaluadores, uno de ellos metodológico. La oficina editorial enviará a los evaluadores una versión del manuscrito sin la información de los autores.
4. Los evaluadores revisarán el documento en un lapso de tres semanas calendario y enviarán sus observaciones al editor, quien, a partir de las sugerencias de los evaluadores, tomará la decisión final: aceptado con cambios menores, aceptado con cambios mayores o rechazado. La oficina editorial notificará a los autores de la decisión, adjuntando las observaciones anónimas de los evaluadores.
5. En caso de aceptación, los autores harán los cambios solicitados por el editor y enviarán el manuscrito corregido junto con una carta de respuesta a las observaciones. En caso de rechazo, los autores podrán apelar la decisión escribiendo una carta al editor exponiendo sus contraargumentos y realizando los ajustes que consideren necesarios. El comité editorial analizará el caso y el editor enviará una respuesta final a los autores.
6. La oficina editorial confirmará la recepción del manuscrito corregido y la carta de respuesta.
 - En caso de haberse solicitado cambios menores, el editor verificará que estos se hayan realizado y enviará respuesta a los autores indicando la aprobación final o la solicitud de ajustes según corresponda. Este paso se repite hasta lograr la versión final.
 - En caso de haberse solicitado cambios mayores, la oficina editorial enviará la carta de respuesta de los autores y el manuscrito corregido a los evaluadores para nueva revisión. A partir de sus comentarios, el editor enviará respuesta a los autores indicando la aprobación final o la solicitud de ajustes según corresponda. Este paso se repite hasta lograr la versión final.
7. La oficina editorial subirá a la página web de la revista la versión sin diagramar del artículo para que esté disponible para los lectores antes de la emisión impresa (versión en prensa en línea) y proveerá a los autores con un vínculo de acceso.
8. La oficina editorial solicitará a los autores las imágenes en alta resolución de las figuras usadas en el manuscrito, si aplica.
9. La oficina editorial enviará a los autores el manuscrito con las correcciones de estilo para su validación. Los ajustes que den a lugar deben hacerse en los siguientes tres días. Solo se permiten cambios relacionados con esta fase del proceso (ortografía, gramática, redacción).
10. La oficina editorial enviará a los autores las galeradas (artículo con diagramación preliminar) para su revisión. Las correcciones que den a lugar deben hacerse en los siguientes tres días. Solo se permiten cambios mínimos a las galeradas (por ejemplo, corrección de un error de ortografía o de tipografía generado por la diagramación). Una vez recibidas las correcciones, la revista publicará la versión web definitiva e impresa definitiva en el número al cual fue asignada.



CAMEC
Consejo Colombiano de
Acreditación y Recertificación
Médica, de Especialistas
y Profesiones Afines

**"Mantenernos recertificados un
compromiso personal y con
nuestros pacientes."**

CAMEC: Fortaleciendo y estandarizando los procesos de certificación de las especialidades.

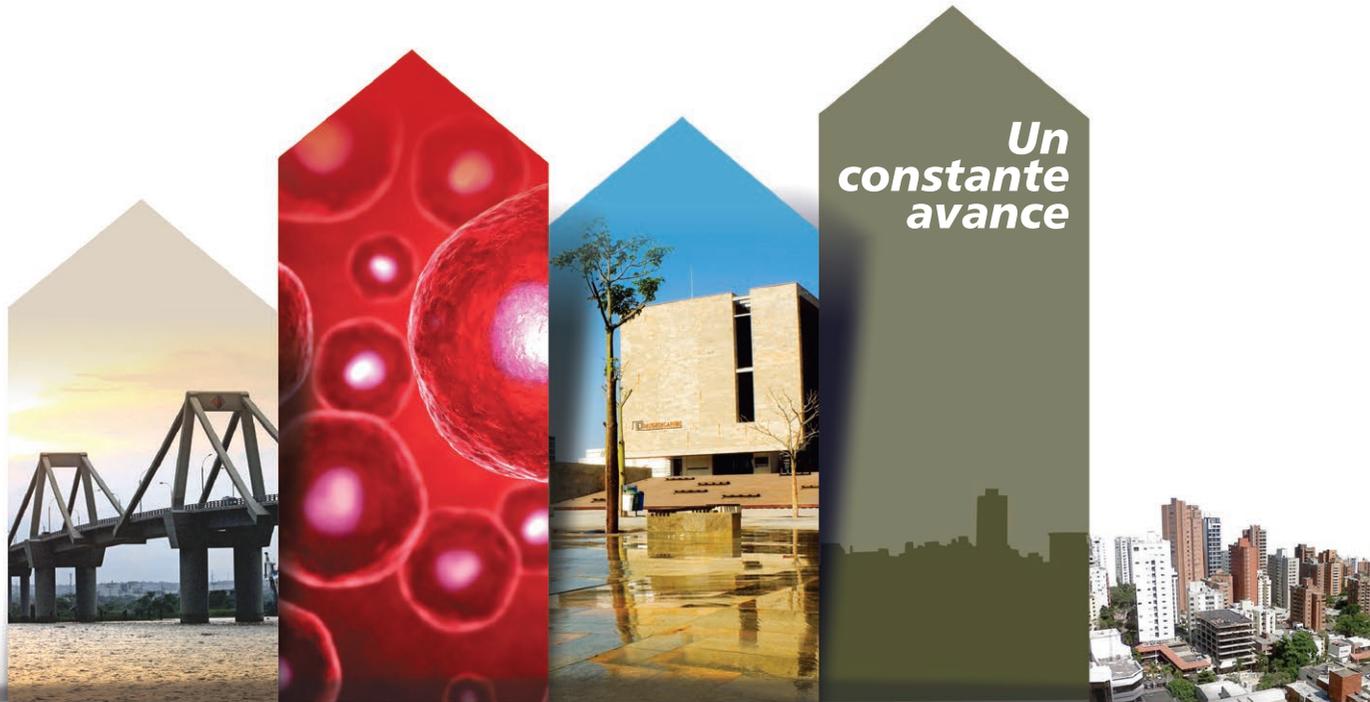
CAMEC - Consejo Colombiano de Acreditación y Recertificación Médica,
de Especialistas y Profesiones Afines.

Móvil: (57) – 320 944 82 04

Carrera 16A N° 80 – 65 Oficina 501- Bogotá - Colombia

www.camec.co

4^{to.} Congreso Nacional de Actualización en **Hematología** y **Oncología**



**Centro de Convenciones
Blue Gardens - Barranquilla**

28 y 29 | 2016
OCTUBRE

Valor de la inscripción
\$ 600.000 + IVA

MAYORES INFORMES:

Tel: (1) 635 38 90 Fax: (1) 635 36 56

congresosacho@acho.com.co

Cra 12 No 97-80 OFC 607 Bogotá D.C - Colombia

Asociación Colombiana
de Hematología y Oncología

Organiza:

