

MEDICINA

Vol. 45 No. 4 (143)

www.revistamedicina.net

Octubre-Diciembre 2023



150 años
1873 - 2023

ACADEMIA NACIONAL
DE MEDICINA DE COLOMBIA

www.anmdecolombia.org.co

MEDICINA

ISSN: 0120- 5498 • e-ISSN 2389- 8356

Volumen 45 No. 4 (143) Octubre - Diciembre de 2023

Publicación trimestral

Revista científica arbitrada de la Academia Nacional de Medicina de Colombia

Fundada como Revista Médica en 1873

726 ediciones, 583 de 1873 a 1967; Edición No. 143 desde 1978

www.revistamedicina.net -revistamedicina@anmdecolombia.org.co

Editor Emérito Alfredo Jácome Roca, MD

Editor Juan Manuel Anaya Cabrera, MD, PhD

Editora Asociada Patricia Savino Lloreda, ND, MBA

Comité Editorial

Martalucía Tamayo, MD, MSc
Universidad Javeriana, Bogotá

Adriana Rojas Villarraga, MD
Universidad del Rosario, Bogotá

Alberto Gómez Gutiérrez, PhD
Universidad Javeriana, Bogotá

Carlos Arturo Álvarez Moreno, MD, PhD
Universidad Nacional de Colombia, Bogotá

Diego Andrés Roselli Cock, MD, EdM, MSc
Universidad Javeriana, Bogotá

Andrés Felipe Cardona, MD, MSc, PhD, MBA
Centro de Tratamiento e Investigación sobre el Cáncer (CTIC), Bogotá

Robin Prieto Ortiz, MD
Universidad Nacional de Colombia, Bogotá

Comité Científico

Martha Lucía Ospina, MD, MSc, PhD
Universidad Internacional de la Florida

Liliana Arias Castillo, MD
Universidad del Valle, Cali

Nancy Gore Saravia, PhD
CIDEIM, Cali

Norma Serrano, MD, MSc
Fundación Cardiovascular de Colombia, Santander

Lucy Gabriela Delgado, MSc, PhD
Universidad Nacional de Colombia, Bogotá

John Mario González, MD, PhD
Universidad de los Andes, Bogotá

Luis Alejandro Barrera
Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá

Gestión Editorial Jenny Milena Machetá Rico

Coordinación Editorial Martha D. Mendoza Fernández

ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE COLOMBIA

Carrera 7 No. 69 – 11

Bogotá, Colombia

Teléfono: (571) 5550555

JUNTA DIRECTIVA 2023 - 2025

Presidente: Gabriel Carrasquilla Gutiérrez

Vicepresidente: David Vásquez Awad

Canciller: Zoilo Cuéllar Montoya

Secretario General: Gustavo Adolfo Landazábal Bernal

Tesorero: Michel Faizal Geagea

Indexada en:

Encolombia.com (Colombia)
BVS-LILACS (Brasil)
Imbiomed (México)
Latindex (México)
Google Scholar (Estados Unidos)
National Library of Medicine (Estados Unidos)
World Cat OCLC (Estados Unidos)
REDIB (España)
Journal TOCs (Reino Unido)
Hellenic Academic Libraries (Grecia)
Hinary (Suiza)
DOAJ (Suecia)
Sprint knowledge (Rumania)

Biblioteca Jorge E Cavelier:

biblioteca@anmdecolombia.org.co

Museo Historia de la Medicina Ricardo Rueda González:

museo@anmdecolombia.org.co

Diagramación: Elizabeth E. Cruz Tapias

Impresión: DGP Editores S.AS.

Cel: 300 208 2726

Diciembre 2023

«La Sociedad de Medicina y Ciencias Naturales está llamada a representar los derechos del cuerpo médico; a mantenerle a la altura que le pertenece, tanto por la respetabilidad, como por el número de sus miembros; a afianzar el cumplimiento de sus deberes para con la comunidad, ilustrándose y moralizando el ejercicio de su sagrado ministerio. 'Un periódico es el complemento necesario del pensamiento que ha precedido a su fundación, y ella ha creado por esta razón, la Revista Médica'».

*Pío Rengifo, Redactor
Revista Médica, Serie I, número 1.
Bogotá, 2 de julio de 1873*



Los contenidos publicados en esta revista son responsabilidad exclusiva de los autores.

CONTENIDO

EDITORIAL

Applications of single-cell multi-omics in cancer research

Aplicaciones de la multiómica de célula única en la investigación del cáncer 621

Oscar Arrieta, Rafael Rosell, Andrés F. Cardona

Priorities for cancer research and innovation in Low- and middle-income countries

Prioridades de la investigación e innovación en cáncer en los países con ingresos medios y bajos.....627

Liliana Gutiérrez, Briegel de las Salas, Natalia Sánchez, Luis Raez, Oscar Arrieta, Andrés F. Cardona.

Liquid biopsies in cancer: Are we prepared to replace tumor tissue?

Biopsias líquidas en cáncer: ¿estamos preparados para remplazar el tejido tumoral?.....634

Andrés F. Cardona, Christian Rolfo, Umberto Malapelle, Diego de Miguel-Pérez

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Manejo en cuidado crítico de la toxicidad severa relacionada con la inmunoterapia en cáncer

Critical care management of severe toxicity related to cancer immunotherapy 641

Víctor Hugo Nieto Estrada, Daniel Molano Franco, Anacaona Martínez del Valle, Carola Giménez-Esparza Vich

Anticuerpos biespecíficos en mieloma múltiple: un nuevo paradigma

Bispecific antibodies in multiple myeloma: a new paradigm 656

Virginia Abello, Paola Omaña, Jorge Daza

Avances en el manejo del cáncer de riñón, vejiga y próstata²

Advances in the management of kidney, bladder, and prostate cancer 672

Leonardo Rojas, Jairo Zuluaga, Carlos Vargas

Avances en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas sin alteraciones genómicas

Advances in the diagnosis and treatment of non-small cell lung cancer without genomic alterations 687

Jairo Zuluaga, Leonardo Rojas, Lucia Viola, Stella Martínez, Carlos Carvajal, Oscar Arrieta, Andrés F. Cardona

Futuro diagnóstico y terapéutico del cáncer de pulmón de células no pequeñas con alteraciones genómicas

Future of the diagnosis and treatment of non-small cell lung cancer with genomic alterations.....699

Jairo Zuluaga, Leonardo Rojas, Lucia Viola, Stella Martínez, Carlos Carvajal, Oscar Arrieta, Andrés F. Cardona

Avances presentes y futuros en el tratamiento del cáncer esofagogastrico

Present and future advances in the treatment of esophagogastric cancer.....709

Carlos E. Bonilla, Vaneza Ávila, Paola Jiménez, Alejandro González, Felipe Canro, Jesús García-Foncillas

Presente y futuro del cáncer de seno HER2 positivo y Triple negativo

Present and future of HER2 positive and Triple negative breast cancer.....734

William Armando Mantilla Duran, Paolo Tarantino

Cáncer de mama luminal: Estado del arte

Luminal breast cancer: State of the art 754

María A. Bravo-Garzón, William A. Mantilla, Sergio Cervera, José J. Caicedo, Sandra X. Franco

ARTÍCULO ESPECIAL

Recomendaciones para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento Cáncer del pulmón de células no pequeñas temprano en Colombia

Recommendations for the diagnosis, monitoring, and treatment of early-stage non-small cell lung cancer in Colombia 767

Diego Hernando Pardo, Lucia Viola, Jairo Zuluaga, Leonardo Rojas, Iván Andrés Bobadilla, Stella Martínez, Iván José Bustillo, Luis Gerardo García-Herreros, Ricardo Adolfo Zapata, Adriana Serna⁸, Ana Margarita Baldián, Darwin José Padilla, Willfredy Castaño, Liliana Arias, Alejandro Ruíz, Oscar Arrieta, Andrés Felipe Cardona

DE LA ACADEMIA

Introducción 805

Gabriel Carrasquilla Gutiérrez

Foro: Posición de la Academia Nacional de Medicina sobre las competencias del médico general en Colombia 806

Foro: Posición de la Academia Nacional de Medicina de Colombia acerca de la Inteligencia Artificial en Medicina 810

Relator: David Vásquez Awad 810

1. ¿Qué es la “Inteligencia Artificial”?..... 810

Ingeniero Gabriel Suárez Manotas

2. Perspectivas de la Inteligencia Artificial en la educación de América Latina..... 811

Filósofo economista Francisco Cajiao

3. Enseñanza de las Ciencias en la era de la IA..... 812

Académica Helena Groot

4. Inteligencia Artificial y su Papel en la Educación Médica 814

Académico Gustavo Quintero Hernández

5. Inteligencia Artificial en la práctica médica: ¿Herramienta útil o deshumanización de la Medicina? 815

Académico Herman Redondo Gómez

HISTORIA DE LA MEDICINA

El Precursor, La Medicina Y Su Enfermedad

The precursor, medicine and its disease 818

Luis María Murillo Sarmiento

Medicina, ciencia y médicos en la vida del precursor Antonio Nariño y Álvarez

Sesión conmemorativa del bicentenario de la muerte del Precursor de la Independencia 824

Alberto Gómez Gutiérrez

Mortui Vivos Docent: Los muertos enseñan a los vivos.

Breve reseña de la nueva sala permanente de Anatomía del Museo de Historia de la Medicina Ricardo Rueda González, de la Academia Nacional de Medicina de Colombia 826

Nelson A. Rojas, Paula Ramírez-Buriticá, María Fernanda Mora del Río

MIEMBROS DE LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE COLOMBIA	833
CAPÍTULOS DE LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA	834
ACADEMIAS REGIONALES	835
ASOCIACIONES Y SOCIEDADES CIENTÍFICAS AFILIADAS A LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA	836
INDICACIONES PARA LOS AUTORES	837
ÍNDICE DE TEMAS Y AUTORES 2023	841

EDITORIAL

Applications of single-cell multi-omics in cancer research

Aplicaciones de la multiómica de célula única en la investigación del cáncer

Oscar Arrieta¹, Rafael Rosell^{2,3}, Andrés F. Cardona⁴

1. Thoracic Oncology Unit, Instituto Nacional de Cancerología – INCaN, México City, México
2. Germans Trias i Pujol Research Institute, Badalona (IGTP), Spain
3. IOR, Hospital Quiron-Dexeus Barcelona, Spain
4. Institute of Research, Science and Education / Thoracic Oncology Unit, Luis Carlos Sarmiento Angulo Cancer Treatment and Research Center – CTIC, Bogotá, Colombia

Precision oncology, defined as molecular profiling of tumors to identify targetable alterations, is rapidly developing, and has entered the mainstream clinical practice. Genomic testing involves stakeholders working in a coordinated fashion to deliver high-quality tissue samples to laboratories, where appropriate next-generation sequencing (NGS) molecular analysis leads to actionable results. Clinicians should be familiar with the types of genomic variants reported by the laboratory and the technology used to determine the effects, including limitations of current testing methodologies and reports. Genomic results are best interpreted with multidisciplinary input to reduce uncertainty in clinical recommendations relating to a documented variant (1).

The goals of precision oncology include the expanded use of molecular profiling through the use of multi-omics analysis, the selection of appropriate tissue for typing (including paraffin-embedded tumor samples, fluids, and organoids), the identification of biomarkers with diagnostic and predictive value during treatment and at the time of resistance, and the ease of interpreting the results to facilitate and improve practice, the inclusion of patients in clinical trials, and impact on the long-term outcomes (2,3). Over the past two decades, several lines of research came together nearly simultaneously to promote the evolution of precision oncology. In 1998, the BCR-ABL rearrangement in chronic myeloid leukemia was successfully targeted by imatinib, leading to dramatic clinical remissions and U.S. Food and Drug Administration approv-

Recibido:
1 de noviembre, 2023

Aceptado:
15 de noviembre, 2023

Correspondencia:
acardona@fctic.org

DOI: 10.56050/01205498.2304

al in 2001 (4). After that, the first draft sequence of the human genome was completed the same year (5), followed by the first cancer genome (6).

Rapid discovery of multiple, nonoverlapping driver mutations and tyrosine kinase inhibitors with clinically effective inhibitory properties in solid tumors like lung cancer and melanoma led to assays of alterations performed by polymerase chain reaction (PCR). Using these biomarkers to drive treatment decisions in solid tumors raised expectations and interest in molecular profiling. Sequencing technology and costs improved rapidly during the early 2000s, particularly with the advent of NGS on formalin-fixed, paraffin-embedded tissue, whereby massive parallel sequencing allows the determination of alterations in many genes through a timely, cost-effective process (1).

The concept that all somatic cells have identical genomes must be replaced by a more dynamic model of an increasingly mosaic genome. The engine behind this is somatic mutagenesis. Somatic mutations are low-frequency events only directly detectable when amplified in a clonal lineage (7,8). Using selectable marker genes in transgenic mice and human tissues, several researchers have conclusively demonstrated the accumulation of mutations during aging in various organs and tissues, including the liver, brain, heart, small intestine, and spleen (9). The rate of this increase and the spectrum of mutations (basepair substitutions, deletions, translocations) differed significantly from organ to organ. Over time, accumulating somatic events essentially turns an aging tissue into a mosaic of cells with different genotypes. Owing to the emergence of powerful new methods for analyzing copy number variation (amplifications and deletions) of DNA segments defined by single nucleotide polymorphisms, deletions were observed in the blood and other tissues of humans and mice (10). Such deletions must find their origin in creating somatic subpopulations of cells due to the expansion of a single, *de novo* mutation.

There is also a large body of evidence that chromosomal aberrations, which are microscopically

detectable, accumulate in the blood lymphocytes of both humans and mice (11). Especially aneuploidy, the loss or gain of whole chromosomes resulting in an abnormal numerical karyotype, appears remarkably high, even in postmitotic tissue (11,12). This extraordinarily high level of genome instability during development is maintained with observations of whole-chromosome aneuploidy, segmental deletions, and duplications in individual blastomeres of cleavage-stage embryos (13). Somatic mutation rates differ among different types of genomic sequences. Indeed, in regions containing repeat elements, such as mini-satellites and micro-satellites, retrotransposons, and telomeres, spontaneous mutations can occur at a much higher rate than in single-copy areas. Mutations at microsatellite loci have been found to occur at rates as high as 1×10^{-2} per locus in humans and increase with age (14). Telomeres (regions of repetitive DNA protecting chromosome ends from deterioration) significantly shorten with age in mammalian cells and tissues, partly due to the end replication problems (14,15).

Rapid progress in nucleotide sequencing technology now allows the detection of even minute post-zygotic mutational differences between twins' genomes (13). However, mutations present in less than ~10% of all cells in a tissue cannot be detected by direct analysis but require selectable markers. Somatic mosaicism could only be detected because the mutation occurred early during development and/or aging, eventually comprising a sizable fraction of cells. However, these alterations cover a gigantic mountain of mutations unique to an individual cell. In addition, we need accurate insight into the number of genome variants in the different cells comprising a tissue. Indeed, virtually our entire knowledge of normal and cancer genomes has come from studying cells as a bulky mixture. In principle, one could detect somatic mutations in DNA from large cell populations by sequencing thousands of times across the genome and calling all possible variants of the consensus sequence. However, this would be inefficient and expensive and essentially constrained by the high rate of se-

quencing errors, which can amount to close to 1% (16,17). A possible solution for this problem is to sequence single cells after whole genome amplification and analyze combinations of mutations in an integrated manner. The latter is essential for assessing if random mutations can adversely affect cellular function.

Single-cell omics provide a valuable opportunity to measure different molecules, such as DNA, RNA, protein, and Chromatin, with the highest resolution and technological capacity (18). It is feasible to profile different types of alterations in parallel by simultaneously isolating multiple molecules from a single cell. For example, genomic DNA can be used to assay the single-cell genome, methylome, or chromatin accessibility. In contrast, RNA and proteins from the same cell can be used to profile the transcriptome and proteome, respectively. Using these different single-cell omics profiling strategies, we can design a multi-omics profile for the same cancer cell (19). Currently, we have other technologies to evaluate single-cell multi-omics ap-

proaches, such as scG/T-seq (single cell Genome and Transcriptome sequencing), scMT-seq (single cell Methylome and Transcriptome sequencing), scM/T-seq (single cell Methylome and Transcriptome sequencing), scTrio-seq (single-cell triple omics sequencing), and scCOOL-seq (single cell Chromatin Overall Omic-scale Landscape Sequencing) (20). **Figure 1** resumes the applications and future of single-cell approaches in cancer precision medicine.

The first single-cell transcriptome analysis was reported in 2009 (21), after which the development of new technologies has been exponential. Recently, experimental protocols that simultaneously sequenced the genome and transcriptome were developed by integrating existing single-cell sequencing methods, namely DR-seq (gDNA and mRNA sequencing) and G/T-seq (Genome and Transcriptome sequencing) (20). In DR-seq, a cell is lysed completely, releasing its DNA and RNA into the same reaction system. Genomic DNA and cDNA are initially homogeneously amplified

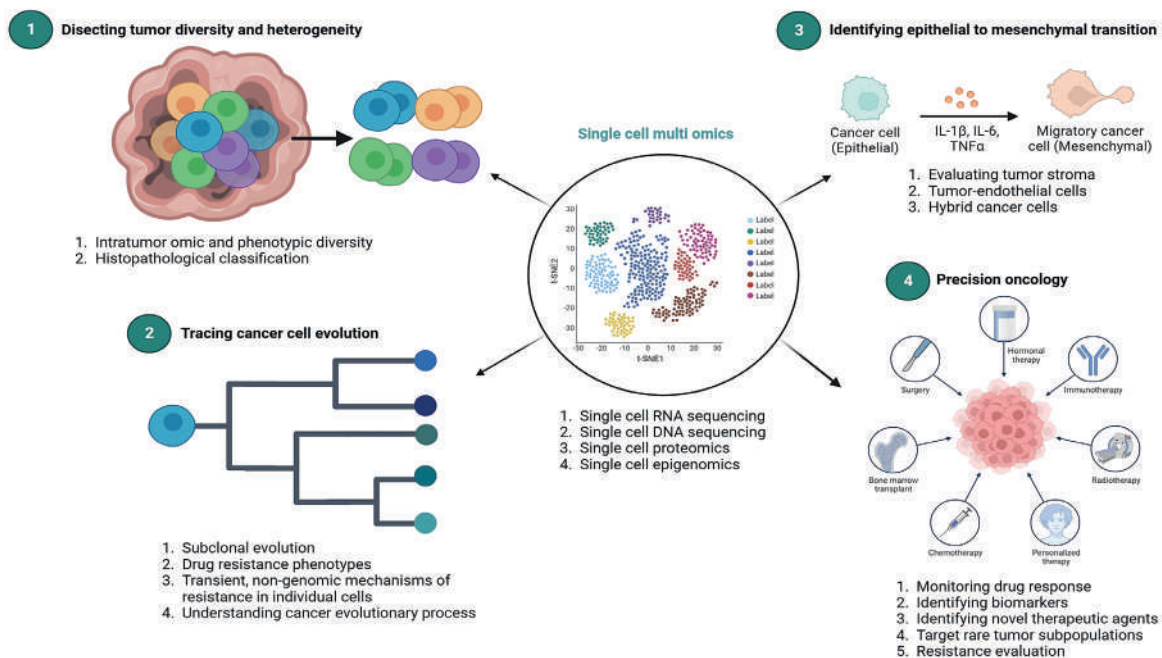


Figure 1. Single-cell approaches in cancer precision medicine.

and distributed for RNA-seq using the CEL-seq protocol and the other for genome sequencing using MALBAC (22,23). Unlike DR-seq, G&T-seq separated poly-A-tailed mRNAs from DNA using oligo-dT-coated magnetic beads. Separated mRNA and DNA were sequenced using SMART-seq2 and various WGA protocols (MDA or PicoPLEX), respectively (23). Most recently, another group reported a novel method for simultaneously isolating genomic DNA and total RNA (SIDR) from single cells using hypotonic synthesis to preserve nuclear lamina integrity and subsequently capturing the cell lysate using antibody-conjugated magnetic microbeads. They found that copy-number variations positively correlated with the corresponding gene expression levels (24). In summary, using DR-seq, G&T-seq, and SIDR, researchers could directly determine the correlation between large-scale copy number variation and transcription levels in the CNV regions.

DNA methylation has been demonstrated to have critical regulatory functions on gene expression in many biological processes. Hence, the DNA methylome and transcriptome relationship from the same single cell is fascinating. Two primary methods for single-cell methylome analysis, single-cell reduced representative bisulfite sequencing (scRRBS) and single-cell whole genome bisulfite sequencing (scWGBS) (25), were previously described. The simultaneous profiling of the methylome and transcriptome of a single cell provides a unique opportunity to directly measure DNA methylation and gene transcription within the same single cell and to study the correlation of DNA methylation differences with gene transcription variance across single cells. For example, scM&T-seq investigated the relationship between the transcriptome and DNA methylome and found that low methylated regions showed high variance in methylation level, consistent with their role as distal regulatory elements that control gene expression (26).

Single-cell sequencing technologies for genome-wide profiling and the subsequent inte-

grative computational analysis methods are central to interpreting single-cell multi-omics data. Considering single-cell genome sequencing, integrating massive amounts of information allows for identifying copy number variation and point mutations/SNPs. Both have been addressed in bulk Wide Genome Sequencing (WGS), and the methods developed for bulk WGS data have guided single-cell WGS analysis. However, the evaluation of knowledge has allowed us to identify the copy number variation using the Hidden Markov Model (HMM) or Circular Binary Segmentation (CBS) (27). Although these two novel methods perform similarly in many situations, user-defined parameter adjustments within the algorithms can affect the sensitivity and specificity of copy number calls. On the other hand, single-cell RNA-seq data enables the discovery of exciting and new biological phenomena while presenting new challenges for analysis. This allows single-cell RNA-seq to identify cell subtypes with unprecedented resolution and reconstruct continuous cell lineages. In addition, some early studies showed that the identification of cell subtypes or reconstruction of cell lineage could be made manually by experts (28). More recently, massive datasets with highly heterogeneous cell populations have precluded the feasibility of manual annotation, and many computational pipelines have been developed, including SINCERA, pcaReduce, SC3, and SNN-Cliq (28). Finally, single-cell methylome analysis allows methods to aggregate methylation levels from adjacent CpG sites or regions with similar biological properties to overcome the sparseness of single-cell genome-wide bisulfite sequencing (scWGBS) data.

The applications of single cell multiomics analysis in cancer include identifying cell subtypes from a heterogeneous cell population. Second, it can be used to reconstruct cell lineage trajectories and understand developmental biology (29). DNA mutations and epigenetic modifications gained during the cell division can be used for lineage tracing. In contrast, the transcriptome of the matching single cells can reveal the concomitant alteration of gene

expression and transcriptional cell fate change during cell proliferation and differentiation. Single-cell multi-omics can not only help research determine the occurrence order of different mutations during cancer evolution (29). However, they can also reveal their functional consequences, such as alteration in gene expression, which will eventually help us identify the causal mutations that induce the transition from normal cells to cancer cells. We are rapidly transitioning from in-depth genomic and RNA-seq analysis to multi-omics integration that allows us to segment the evolution of cancer, favor the study of resistance, and recognize new molecular targets potentially valuable for characterizing the disease's prognosis and predicting the outcomes. Twenty years after the human genome project, we can see the inner universe of humanity and the limit of evolutionary possibilities of solid and hematological tumors. This "Revista Medicina" issue includes definitions, perspectives, and new interventions and technologies in molecular biology.

References

1. Schwartzberg L, Kim ES, Liu D, Schrag D. Precision Oncology: Who, How, What, When, and When Not? *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2017;37:160-169. doi: 10.1200/EDBK_174176.
2. Takeuchi S, Okuda S. Knowledge base toward understanding actionable alterations and realizing precision oncology. *Int J Clin Oncol*. 2019;24(2):123-130. doi: 10.1007/s10147-018-1378-0.
3. Paolillo C, Londin E, Fortina P. Next generation sequencing in cancer: opportunities and challenges for precision cancer medicine. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 2016;245:S84-91. doi: 10.1080/00365513.2016.1210331.
4. Bumbea H, Vladareanu AM, Voican I, Cisleanu D, Barsan L, Onisai M. Chronic myeloid leukemia therapy in the era of tyrosine kinase inhibitors--the first molecular targeted treatment. *J Med Life*. 2010;3(2):162-6.
5. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, et al. The sequence of the human genome. *Science*. 2001;291(5507):1304-51. doi: 10.1126/science.1058040.
6. Sjöblom T, Jones S, Wood LD, Parsons DW, Lin J, Barber TD, et al. The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers. *Science*. 2006;314(5797):268-74. doi: 10.1126/science.1133427.
7. Piotrowski A, Bruder CE, Andersson R, Diaz de Ståhl T, Menzel U, et al. Somatic mosaicism for copy number variation in differentiated human tissues. *Hum Mutat*. 2008;29(9):1118-24. doi: 10.1002/humu.20815.
8. Dollé ME, Snyder WK, Gossen JA, Lohman PH, Vijg J. Distinct spectra of somatic mutations accumulated with age in mouse heart and small intestine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(15):8403-8. doi: 10.1073/pnas.97.15.8403.
9. Jacobs KB, Yeager M, Zhou W, Wacholder S, Wang Z, Rodriguez-Santiago B, et al. Detectable clonal mosaicism and its relationship to aging and cancer. *Nat Genet*. 2012;44(6):651-8. doi: 10.1038/ng.2270.
10. Frey LJ, Piccolo SR, Edgerton ME. Multiplicity: an organizing principle for cancers and somatic mutations. *BMC Med Genomics*. 2011;4:52. doi: 10.1186/1755-8794-4-52.
11. Faggioli F, Wang T, Vijg J, Montagna C. Chromosome-specific accumulation of aneuploidy in the aging mouse brain. *Hum Mol Genet*. 2012;21(24):5246-53. doi: 10.1093/hmg/dds375.
12. Zhang L, Vijg J. Somatic Mutagenesis in Mammals and Its Implications for Human Disease and Aging. *Annu Rev Genet*. 2018;52:397-419. doi: 10.1146/annurev-genet-120417-031501.
13. Cinnioglu C, Kayali R, Darvin T, Akinwale A, Jakubowska M, Harton G. Aneuploidy Screening using Next Generation Sequencing. *Methods Mol Biol*. 2019;1885:85-102. doi: 10.1007/978-1-4939-8889-1_6.
14. Gallon R, Mühlegger B, Wenzel SS, Sheth H, Hayes C, Aretz S, et al. A sensitive and scalable microsatellite instability assay to diagnose constitutional mismatch repair deficiency by sequencing of peripheral blood leukocytes. *Hum Mutat*. 2019;40(5):649-655. doi: 10.1002/humu.23721.
15. Kumar N, Sethi G. Telomerase and hallmarks of cancer: An intricate interplay governing cancer cell evolution. *Cancer Lett*. 2023;216459. doi: 10.1016/j.canlet.2023.216459.
16. Salk JJ, Fox EJ, Loeb LA. Mutational heterogeneity in human cancers: origin and consequences. *Annu Rev Pathol*. 2010;5:51-75. doi: 10.1146/annurev-pathol-121808-102113.

17. Helleday T, Eshtad S, Nik-Zainal S. Mechanisms underlying mutational signatures in human cancers. *Nat Rev Genet.* 2014;15(9):585-98. doi: 10.1038/nrg3729.
18. Zhu Z, Jiang L, Ding X. Advancing Breast Cancer Heterogeneity Analysis: Insights from Genomics, Transcriptomics and Proteomics at Bulk and Single-Cell Levels. *Cancers (Basel).* 2023;15(16):4164. doi: 10.3390/cancers15164164.
19. Hu Y, An Q, Sheu K, Trejo B, Fan S, Guo Y. Single Cell Multi-Omics Technology: Methodology and Application. *Front Cell Dev Biol.* 2018;6:28. doi: 10.3389/fcell.2018.00028.
20. Chen C, Wang J, Pan D, Wang X, Xu Y, Yan J, et al. Applications of multi-omics analysis in human diseases. *MedComm (2020).* 2023;4(4):e315. doi: 10.1002/mco2.315.
21. Tang F, Barbacioru C, Wang Y, Nordman E, Lee C, Xu N, et al. mRNA-Seq whole-transcriptome analysis of a single cell. *Nat Methods.* 2009;6(5):377-82. doi: 10.1038/nmeth.1315.
22. Dey SS, Kester L, Spanjaard B, Bienko M, van Oudenaarden A. Integrated genome and transcriptome sequencing of the same cell. *Nat Biotechnol.* 2015;33(3):285-289. doi: 10.1038/nbt.3129.
23. Macaulay IC, Haerty W, Kumar P, Li YI, Hu TX, Teng MJ, et al. G&T-seq: parallel sequencing of single-cell genomes and transcriptomes. *Nat Methods.* 2015;12(6):519-22. doi: 10.1038/nmeth.3370.
24. Han KY, Kim KT, Joung JG, Son DS, Kim YJ, Jo A, et al. SIDR: simultaneous isolation and parallel sequencing of genomic DNA and total RNA from single cells. *Genome Res.* 2018;28(1):75-87. doi: 10.1101/gr.223263.117.
25. Angermueller C, Clark SJ, Lee HJ, Macaulay IC, Teng MJ, Hu TX, et al. Parallel single-cell sequencing links transcriptional and epigenetic heterogeneity. *Nat Methods.* 2016;13(3):229-232. doi: 10.1038/nmeth.3728.
26. Hu Y, Huang K, An Q, Du G, Hu G, Xue J, et al. Simultaneous profiling of transcriptome and DNA methylome from a single cell. *Genome Biol.* 2016;17:88. doi: 10.1186/s13059-016-0950-z.
27. Farlik M, Halbritter F, Müller F, Choudry FA, Ebert P, Klughammer J, et al. DNA Methylation Dynamics of Human Hematopoietic Stem Cell Differentiation. *Cell Stem Cell.* 2016;19(6):808-822. doi: 10.1016/j.stem.2016.10.019.
28. An Y, Zhao X, Zhang Z, Xia Z, Yang M, Ma L et al. DNA methylation analysis explores the molecular basis of plasma cell-free DNA fragmentation. *Nat Commun.* 2023;14(1):287. doi: 10.1038/s41467-023-35959-6.
29. Pan D, Jia D. Application of Single-Cell Multi-Omics in Dissecting Cancer Cell Plasticity and Tumor Heterogeneity. *Front Mol Biosci.* 2021;8:757024. doi: 10.3389/fmolb.2021.757024.

EDITORIAL

Priorities for cancer research and innovation in Low- and middle-income countries

Prioridades de la investigación e innovación en cáncer en los países con ingresos medios y bajos

Liliana Gutiérrez¹, Briegel de las Salas¹, Natalia Sánchez¹, Luis Raez², Oscar Arrieta³, Andrés F. Cardona¹

1. Institute for Research, Science and Education, Luis Carlos Sarmiento Angulo Cancer Treatment and Research Center (CTIC), Bogotá, Colombia
2. Thoracic Oncology Program and Research Director of Memorial Health Care System (MHS), Miami, FL, US
3. Thoracic Oncology Unit, Instituto Nacional de Cancerología – INCaN, México City, México

The World Bank classifies economies for analytical purposes into four income groups: low, lower-middle, upper-middle, and high-income. For this purpose, it uses gross national income (GNI) per capita data in U.S. dollars, converted from local currency using the World Bank Atlas **(Figure 1)**, which is applied to smooth exchange rate fluctuations **(1)**. Noncommunicable diseases (NCDs) were identified as one major challenge to sustainable development in low- and middle-income countries (LMICs). Most deaths globally are now due to NCDs, with cancer being responsible for at least 20 % of all mortality **(2)**. Although the overall incidence of cancer is lower in LMICs compared with high-income countries (HICs), total cancer-related mortality is significantly higher in LMICs, especially for people ≤ 65 years of age; the more significant economic impact because of premature mortality and lost years of productivity is a particular problem for these limited resources environments **(3)**. In 2020, 75 % of all global deaths attributable to NCDs, including cancer, occurred in LMICs, with nearly 50 % of deaths considered to be premature **(4,5)**.

Worldwide, an estimated 19.3 million new cancer cases (18.1 million excluding nonmelanoma skin cancer) and almost 10.0 million cancer deaths occurred in 2020 **(6)**. Breast cancer is the most diagnosed cancer, with an estimated 2.3 million new cases (11.7%), followed by lung (11.4%), colorectal (10.0 %), prostate (7.3%), and stomach (5.6%) neoplasms. Additionally, Lung cancer remained the leading cause of cancer death, with an estimated 1.8 million deaths (18%), followed by colorectal (9.4%), liver (8.3%), stomach (7.7%), and female breast

Recibido:
1 de noviembre, 2023

Aceptado:
15 de noviembre, 2023

Correspondencia:
acardona@fctic.org

DOI: 10.56050/01205498.2305

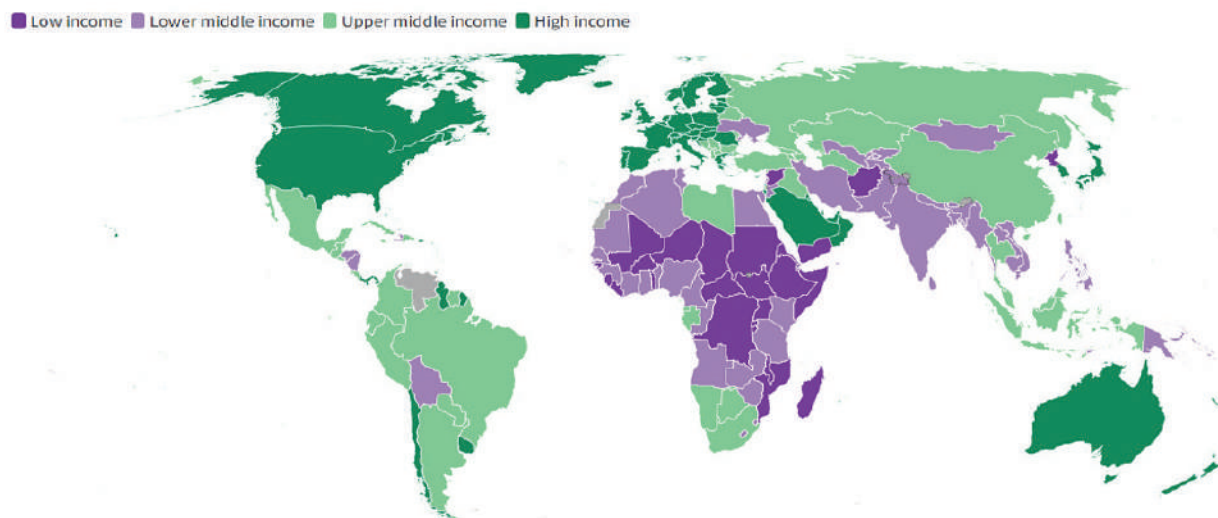


Figure 1. The world by income and region (The World Bank Atlas, 2022). Countries are classified each year on July 1, the start of the World Bank fiscal year, based on GNI per capita data (<https://datatopics.worldbank.org/world-development-indicators/the-world-by-income-and-region.html>).

(6.9%) cancers. Overall incidence was from 2-fold to 3-fold higher in transitioned versus transitioning countries for both sexes, whereas mortality varied <2-fold for men and little for women (6). By 2030, 75% of all cancer deaths globally will occur in LMICs due to limited risk factor control (infection-associated cancers and absence of other preventive measures), educational resources, screening and surveillance programs, and scarce access to cancer therapies. On the other hand, LMICs have been experiencing increasing cancer-related mortality because of rising obesity rates, increasingly sedentary lifestyles, dietary factors, excess tobacco and alcohol use, and persistent carcinogenic infections like *Helicobacter pylori*, hepatitis B virus, and human papillomavirus (HPV) (7). Of the 16 million new cancer diagnoses globally in 2015, 16% overall were attributable to these infectious agents. Indeed, the population-attributable percentage was significantly higher in less-developed countries than in developed ones, with some countries in sub-Saharan Africa having greater than 50% attributable fractions related to infectious

agents versus less than 5% in the United States and Canada (7,8). Especially striking is that up to one-third of infection-attributable cancers arise in people younger than age 50 years, which partially accounts for the excessive premature deaths because of cancer in LMICs and further highlights the economic burden (8).

Efforts for cancer control in LMICs should aim to reduce exposure to common modifiable risk factors, improve access to care, and improve clinical outcomes (9). While ongoing efforts focus predominantly on expanding and strengthening treatment facilities, relatively less attention is paid to generating country-specific evidence for effective prevention, early detection, access, survivorship, and palliation, emphasizing quality and value (10). Cancer research is heavily skewed toward HICs, with disproportionately less research conducted in LMICs (11). For example, of all phase 3 trials of anti-cancer therapies conducted worldwide between 2014 and 2017, only 8% were initiated and developed in LMICs, despite increa-

sing recognition that trial results are not necessarily generalizable across populations (11). In addition, less than 1.3% of the information on the molecular characteristics of solid and hematological tumors comes from research in LMICs (12). This problem is especially evident in South Asia, Africa, and Latin America. In Latin America, the main challenges to participation in clinical trials and institutional cancer research are the lack of public and private investment, scarcity of local funding, and delays in research regulatory processes (13).

The low level of investment in cancer research is a significant barrier to local and regional initiatives investigating tailored strategies among the Hispanic population. The percentage of gross domestic product (GDP) spent on research and development during 2008–2015 in Latin American countries was 0.66%, varying from 1.18 in Brazil, 0.6 in Argentina, 0.4 in Mexico, 0.37 in Chile, 0.15 in Colombia, and 0.15 in Peru. This is 3.4 times less than in developed countries, such as South Korea, Japan, the US, and Germany, with GDP rates of 3.74, 3.36, 2.9, and 2.8, respectively (14,15). The limited number of cancer specialists and the lack of formal training in research procedures can cripple participation in cancer research. Matthew et al. reported that the ratio of clinical oncologists per new cancer diagnosis in high-middle-income Latin American countries ranges from 1:170 in Brazil, 1:287 in Argentina, 1:331 in Peru, to 1:667 in Chile, which compares unfavorably to the ratio of 1:137 found in the United States (16). In addition, most governmental grants available in Latin America and the Caribbean are insufficient to maintain competitive research endeavors (17). Notably, 6.1% of medical oncologists from Latin America and the Caribbean declared they were the main sponsors of their research proposals in 2009–2010, with up to 41.2% Mexican and 25% Peruvian physicians stating that they supported their projects with their resources (18). Despite all the notable limitations that cancer research has in Latin America, a steady rise in scientific publications in oncology has been observed in recent years (19,20). Brazil was the most prolific country in

2020, with 1561 citable documents (45.8%), followed by Mexico (19.8%) and Argentina (7.9%). However, despite recent advances, the scientific productivity of the region still needs to catch up to Northern America (33,710 citable documents published in 2020) and Western Europe (44,416 papers) (20).

Several gaps in cancer research of LMICs, including Latin America, need to be addressed to promote relevant results and innovation. These include the need for more reliable data, a scarcity of clinical trials, and a lack of an environment conducive to research in academic institutions, including infrastructure, trained human resources, protected time, and funding (10). National and institutional cancer data are required to assess the magnitude of cancer burden and an essential point to evaluate the efficacy or otherwise of any intervention in clinical care. Site-specific cancer incidence, mortality, and stage are poorly characterized or absent in many LMICs, with only one in five countries able to report data of sufficient quality to determine minimal estimates (10). For example, the coverage with population-based cancer registries (PBCRs) remains low in Latin America (a registry covers 19% of the total population), Asia (15%), and Africa (13%), and sampling is predominantly sub-national, urban biased and of variable quality (21). A representative study found that, among 190 countries, 50 (26%) did not have any cancer registry, 99 (52%) had PBCRs, and only 81 (43%) had national coverage (22). While 88% of HICs and 49% of upper-middle-income countries had PBCRs, only 32% of LMICs and 24% of low-income countries had PBCR data; national coverage of registries was 70%, 44%, 26%, and 17% in HICs, upper middle-income, lower middle-income, and low-income countries, respectively (22). Creating reliable data sources such as nationally representative PBCRs should be prioritized by all countries to guide their cancer-control plans and research priorities.

Over 40 years, most HICs have developed excellent research capacity and infrastructure with

trained and experienced researchers, clinical trial units (CTUs), research managers, and biostatistical support. In contrast, clinicians and researchers in LMICs lack formal training in research methods and are ill-equipped to conduct clinical and translational cancer research. Therefore, enhancing knowledge and skills is a crucial element of strengthening global research capacity—however, programs designed to accomplish this need to be adapted to the local context. For example, many LMICs have a limited number of health professionals treating cancer, and programs requiring 1 or 2 dedicated years of training in a different organization may not be feasible. Shorter-duration courses on clinical research methodology and protocol-development workshops offer early-career researcher's opportunities to learn research methods (23). Nevertheless, continued mentoring from experienced investigators in their institutions supported by online virtual mentoring by external experts could give early-career researchers the skills to conduct independent research. However, future longer-term emphasis should be on formal research training, which provides a deeper and more thorough understanding of research methods.

Many LMICs must prioritize research sufficiently to establish adequate infrastructure for institutional researchers. Creating CTUs, academic contract research organizations, and institutional ethics committees or review boards facilitates research by supporting study design, biostatistics, data management, regulatory submissions, approvals, contracts, and trial insurance. The critical components of a comprehensive CTU include clinicians with broad experience in conducting clinical trials, biostatisticians, trial- and study-management teams (clinical research coordinators, study monitors, clinical project managers, and data managers), database-management systems, and administrative staff. A robust ethics and regulatory framework are crucial to ensure good clinical research practices and high-quality research conduct; establishing this well before starting research is essential. Organizational support should also include curating core facilities, datasets, biobanks, and oth-

er resources that benefit multiple investigators, particularly those at early-career stages. Another opportunity to improve the quality of research is participation in pharma-sponsored studies (24).

Collaborations and networks are crucial to promoting research in LMICs. Most partnerships in LMICs have been with HICs, resulting in unequal involvement and return in the short and long term (24). Furthermore, LMIC researchers are merely research implementers with marginal participation in its design and management (25). Various fronts have identified some essential criteria to favor mutual collaboration and the development derived from it, among others, the determination of opportunities for active involvement in cutting-edge research, exciting science, effective leadership, the competence of potential partners in, and commitment to good scientific practice, capacity building, respect for the needs, interests, and agendas of partners, open opportunities for discussion and disagreement, and generate trust and confidence in open collaboration (25). In the same way, governments, national research organizations, and funding bodies should work in concert to promote a 'culture' of research and integrate science and technology strategy at a political level. Fostering leadership in research, providing incentives for high-quality research, and adequate funding opportunities are necessary to motivate researchers in LMICs (25). **Figure 2** includes the authorship network for cancer research in LATAM by country and the primary regional needs to expand cancer research.

In conclusion, it is essential to highlight some critical points for cancer research in LMICs, including those in Latin America. First, there is a reduction in the burden of patients diagnosed with advanced-stage cancers because nearly 75% of cases in regions with less economic access are diagnosed in advanced stages, including neoplasms that are amenable to early diagnosis using various screening methods. Second, generate research on improving access to and affordability and outcomes of cancer care due to barriers to access, high cost, and lower

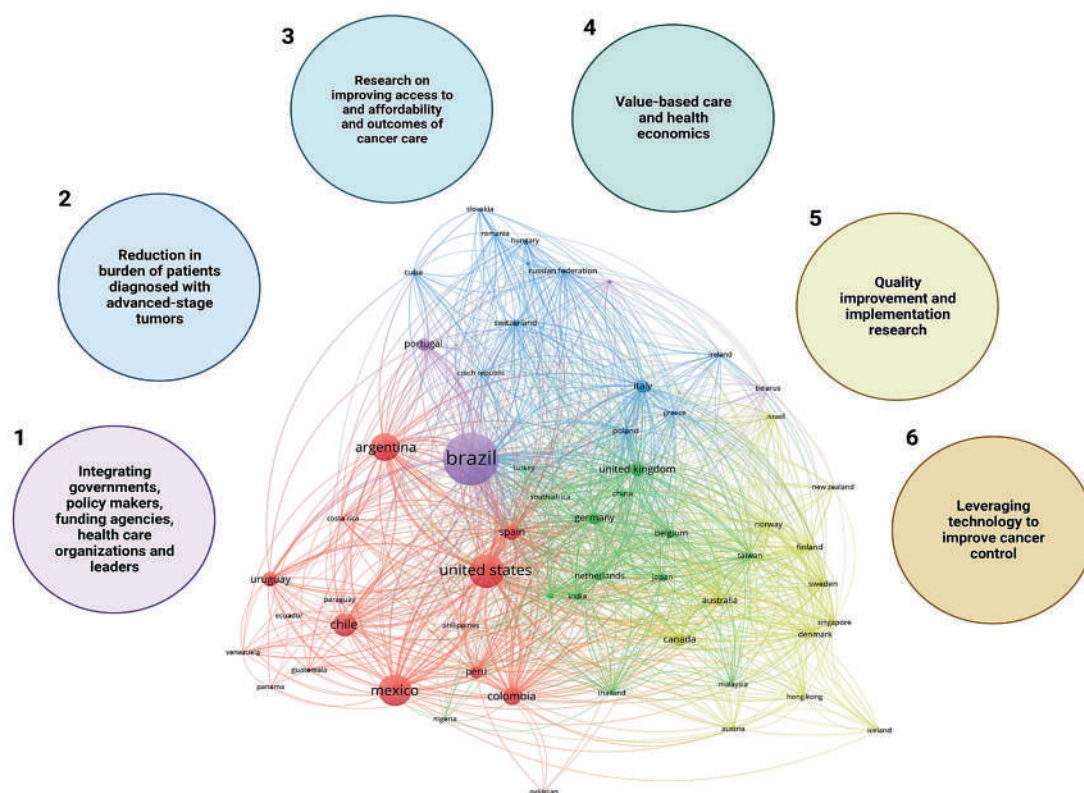


Figure 2. Authorship network for cancer research in LATAM by country and the principal needs to expand cancer research regionally.

quality of care. Third, favor the development of value-based care and health economics research, considering that only 8–14% of published economic evaluations of health interventions are from LMICs (27). Fourth, implement quality improvement and implementation research using real-life data and evidence. In the US and Europe, 30–50% of patients do not receive optimal evidence-based clinical interventions, which is likely much higher in LMICs. Implementation gaps are a significant cause of the failure of health policies and reforms, such as decentralization of care delivery, healthcare regulation, and improvement of primary health care in LMICs (28). And finally, leveraging technology to improve cancer control.

Global cancer research has thus far been driven primarily by HICs, which have different cancer sta-

tistics, research priorities, capacity, infrastructure, and health systems than LMICs. Adopting research generated by HICs is likely to yield suboptimal outcomes for LMICs, and there is a need to urgently scale up locally relevant cancer research in these underrepresented countries. Strengthening research capacity at individual, organizational, network, and policy levels is vital for long-term benefit and sustainability. LMICs have an excellent opportunity to address important questions in cancer research that could impact cancer control globally. Governments, policymakers, funding agencies, healthcare organizations, leaders, researchers, and the public should cooperate and firmly commit to promoting cancer research in LMICs.

References

1. The World Bank. [Internet]. [Consultado marzo 3 de 2023]. Disponible en: <https://datatopics.worldbank.org/world-development-indicators/the-world-by-income-and-region.html>
2. WHO NCD mortality and morbidity. [Internet]. [Consultado marzo 3 de 2023]. Disponible en: https://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/en
3. Shah SC, Kayamba V, Peek RM Jr, Heimbürger D. Cancer Control in Low- and Middle-Income Countries: Is It Time to Consider Screening? *J Glob Oncol*. 2019;5:1-8. doi: 10.1200/JGO.18.00200.
4. WHO The top 10 causes of death. [Internet]. [Consultado marzo 3 de 2023]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index1.html>
5. Sankaranarayanan R. Screening for cancer in low- and middle-income countries. *Ann Glob Health*. 2014;80:412-417.
6. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
7. Ansari KK, Jha A. Causes of Cancer in the World: Comparative Risk Assessment of Nine Behavioral and Environmental Risk Factors. *Cureus*. 2022;14(9):e28875. doi: 10.7759/cureus.28875.
8. Schottenfeld D, Beebe-Dimmer J. The cancer burden attributable to biologic agents. *Ann Epidemiol*. 2015;25(3):183-7. doi: 10.1016/j.annepidem.2014.11.016.
9. Gelband H, Sankaranarayanan R, Gauvreau CL, Horton S, Anderson BO, Bray F, et al.; Disease Control Priorities-3 Cancer Author Group. Costs, affordability, and feasibility of an essential package of cancer control interventions in low-income and middle-income countries: key messages from Disease Control Priorities, 3rd edition. *Lancet*. 2016;387(10033):2133-2144. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00755-2.
10. Pramesh CS, Badwe RA, Bhoo-Pathy N, Booth CM, Chinnaswamy G, Dare AJ, et al. Priorities for cancer research in low- and middle-income countries: a global perspective. *Nat Med*. 2022;28(4):649-657. doi: 10.1038/s41591-022-01738-x.
11. Wells JC, Sharma S, Del Paggio JC, Hopman WM, Gyawali B, Mukherji D, et al. An Analysis of Contemporary Oncology Randomized Clinical Trials From Low/Middle-Income vs High-Income Countries. *JAMA Oncol*. 2021;7(3):379-385. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.7478.
12. Drake TM, Knight SR, Harrison EM, Søreide K. Global Inequities in Precision Medicine and Molecular Cancer Research. *Front Oncol*. 2018;8:346. doi: 10.3389/fonc.2018.00346.
13. Gössling G, Rebelatto TF, Villarreal-Garza C, Ferrigno AS, Bretel D, Sala R, et al. Current Scenario of Clinical Cancer Research in Latin America and the Caribbean. *Curr Oncol*. 2023;30(1):653-662. doi: 10.3390/curroncol30010050.
14. UNESCO Institute for Statistics . Research and Development Expenditure (% of GDP)—Latin America & Caribbean. UNESCO Institute for Statistics; Montreal, QC, Canada: 2021.
15. Access to cancer medicine in low-resource settings. *Lancet Oncol*. 2013;14(1):1. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70595-8.
16. Mathew A. Global Survey of Clinical Oncology Workforce. *J Glob Oncol*. 2018;4:1-12. doi: 10.1200/JGO.17.00188.
17. Ciocca DR, Delgado G. The reality of scientific research in Latin America; an insider's perspective. *Cell Stress Chaperones*. 2017;22(6):847-852. doi: 10.1007/s12192-017-0815-8.
18. Gómez HL, Pinto JA, Castañeda C, Vallejos CS. Current barriers for developing clinical research in Latin America: A cross-sectional survey of medical oncologists. *Clin. Res. Trials*. 2015;1:22-28. doi: 10.15761/CRT.1000108.
19. da Silva RE, Amato AA, Guilhem DB, de Carvalho MR, Novaes MRCG. International Clinical Trials in Latin American and Caribbean Countries: Research and Development to Meet Local Health Needs. *Front Pharmacol*. 2018;8:961. doi: 10.3389/fphar.2017.00961.
20. Ruiz-Patiño A, Cardona AF, Arrieta O, Rolfo C, Gómez HL, Ræz LE, et al. Scientific publications in cancer: in Latin America, strong scientific networks increase productivity (the TENJIN study). *J Clin Epidemiol*. 2020;126:1-8. doi: 10.1016/j.jclinepi.2020.05.033.
21. Bray F, Ferlay J, Laversanne M, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, et al. Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration. *Int J Cancer*. 2015;137(9):2060-71. doi: 10.1002/ijc.29670.
22. Siddiqui AH, Zafar SN. Global Availability of Cancer Registry Data. *J Glob Oncol*. 2018;4:1-3. doi: 10.1200/JGO.18.00116.

23. Ranganathan P, Chinnaswamy G, Sengar M, Gadgil D, Thiagarajan S, Bhargava B, et al.; National Cancer Grid of India. The International Collaboration for Research methods Development in Oncology (CREDO) workshops: shaping the future of global oncology research. *Lancet Oncol.* 2021;22(8):e369-e376. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00077-2.
24. Malekzadeh A, Michels K, Wolfman C, Anand N, Sturke R. Strengthening research capacity in LMICs to address the global NCD burden. *Glob Health Action.* 2020;13(1):1846904. doi: 10.1080/16549716.2020.1846904.
25. Munung NS, Mayosi BM, de Vries J. Equity in international health research collaborations in Africa: Perceptions and expectations of African researchers. *PLoS One.* 2017;12(10):e0186237. doi: 10.1371/journal.pone.0186237.
26. Parker M, Kingori P. Good and Bad Research Collaborations: Researchers' Views on Science and Ethics in Global Health Research. *PLoS One.* 2016 Oct 13;11(10):e0163579. doi: 10.1371/journal.pone.0163579.
27. Pitt C, Goodman C, Hanson K. Economic Evaluation in Global Perspective: A Bibliometric Analysis of the Recent Literature. *Health Econ.* 2016;25 Suppl 1(Suppl Suppl 1):9-28. doi: 10.1002/hec.3305.
28. Grol R. Successes and failures in the implementation of evidence-based guidelines for clinical practice. *Med Care.* 2001;39(8 Suppl 2):II46-54. doi: 10.1097/00005650-200108002-00003.

EDITORIAL

Liquid biopsies in cancer: Are we prepared to replace tumor tissue?

Biopsias líquidas en cáncer: ¿estamos preparados para reemplazar el tejido tumoral?

Andrés F. Cardona¹, Christian Rolfo², Umberto Malapelle³,
Diego de Miguel-Pérez²

1. Institute of Research, Science and Education, Luis Carlos Sarmiento Angulo Cancer Treatment and Research Center – CTIC, Bogotá, Colombia
2. Center for Thoracic Oncology, The Tisch Cancer Institute, Mount Sinai Health System and Icahn School of Medicine, New York, NY, United States
3. Medical Oncology Unit A.O. Papardo & Department of Human Pathology, University of Messina, Italy

The use of liquid biopsy (LB) has become highly relevant in the clinical field, and the acquisition of circulating free DNA (cfDNA) has become consolidated as an emerging biomarker and a tool for the research, diagnosis, and prognosis of solid tumors (1). Different studies have confirmed that this type of DNA contains information on specific tumor-related alterations, such as mutations, methylations, and copy number variants (CNVs) (2). The most striking advantage of LB is its ability to isolate ctDNA through a minimally invasive technique (1,3).

ctDNA is released into the bloodstream due to cellular processes such as apoptosis, pyroptosis, mitotic catastrophe, autophagy, phagocytosis, or NETosis (4). In patients with cancer, the levels of ctDNA are higher, and thus, the structural and epigenetic changes in the DNA sequence can be observed and reflect the disease process (5,6). Also, LB provides real-time information about the tumor, which is relevant because it is temporary and spatially heterogeneous. The detection of these variations positively impacts timely treatment modifications that could be beneficial for the patient (7,6). Notably, analyzing nucleic acids in tumor tissue from traditional biopsies provides predominant tumor cells. In contrast, the tumor analysis through cfDNA is derived from all tumor sites. This allows LB to monitor a patient's disease burden more accurately and progression in real-time, thus detecting information about the heterogeneity of different tumors (8).

Recibido:
1 de noviembre, 2023

Aceptado:
15 de noviembre, 2023

Correspondencia:
acardona@fctic.org

DOI: 10.56050/01205498.2306

Another significant advantage is that the cfDNA released by the tumor into the bloodstream has the same variants as those of the tumor cells. This allows us to have information at different times of the disease, and given the ease of sampling, repeated sampling is possible without further inconvenience to the patient (8). This knowledge has led to significant technological advances, including the isolation of cancer cells and the collection of DNA derived from them, to have accurate and timely information through LB of oncogene-related variants taken into account for the design of targeted therapies (9). In this context, the LB is a powerful resource to determine the appearance of additional genetic changes, such as the drug resistance mutations that appear with specific targeted therapies. In this way, the possibility of taking repeated samples allows adjusting the therapy to respond to the evolution of the tumor (6). Likewise, it is also possible to obtain ctDNA in several body fluids such as urine, feces, cerebrospinal fluid, and saliva (8,9). Thus, advances in this field will undoubtedly change how the treatment of a patient with cancer is selected and monitored.

The development of precision medicine (PM) represented a breakthrough in cancer management (1,7). The application of individualized treatments emphasizing tumor biology and predictive responses has significantly improved clinical outcomes. Hence, the clinical applications of PM are broad, encompassing screening, diagnosis, prognosis, prediction of treatment response and resistance, early detection of recurrence/metastasis, and biological cancer stratification (2). However, challenges related to early diagnosis and real-time treatment monitoring remain. Some of these issues are due to previously described tumor biopsies, including limited tissue availability, the continuously evolving tumor genetic landscape in response to treatment, the emergence of resistant subclones, and the need for knowledge on spatial and temporal heterogeneity of tumoral cells (3). **Figure 1** includes the major developments in the history of liquid biopsy for cancer diagnosis and monitoring.

The completion of the Human Genome Project (HGP) in 2001 opened the floodgates to a deeper understanding of the diseases and their potential treatment (10). Therapeutic advances in genome-guided precision oncology rely upon the prospective molecular identification of oncogenic alterations and resistance mechanisms to guide accurate treatments (5). Technological advances in the genetic sequencing of circulating free DNA (cfDNA) in plasma have enabled LB that has the potential to identify actionable alterations in tumor-derived DNA present in blood and other fluids and capture intra-tumoral heterogeneity not addressed by tumor tissue biopsy (that only captures a single site), potentially avoiding the need for invasive measures that consume time and generate unnecessary risks. Following the same perspective, ctDNA is often present in patients without detectable circulating tumor cells, suggesting that these two biomarkers represent distinct entities. As failure rates at large academic cancer centers from diagnostic tests derived from tissue biopsy-based next-generation sequencing (NGS) are approximately 14%, ctDNA analysis may be helpful in guiding treatment selection in patients for whom tissue-based NGS is not an option (6).

LB has been recently gaining attention as an alternative to traditional tissue biopsies, given their minimally invasive nature providing a vast amount of information (5). The most commonly used techniques are quantification of ctDNA and circulating tumor cells (CTCs) (5,6). Detection of specific genetic abnormalities based on mutation identification and DNA methylation analyses, both genome-wide and site-specific, have also been gaining relevance (7). Furthermore, ctDNA carries some genomic and epigenomic alterations concordant to the tumor mutational spectrum, such as point mutations, degree of integrity, rearranged genomic sequences, copy number variation (CNV), microsatellite instability (MSI), loss of heterozygosity (LOH), and DNA methylation (8). These biological characteristics discriminate ctDNA from normal cfDNA and reinforce the

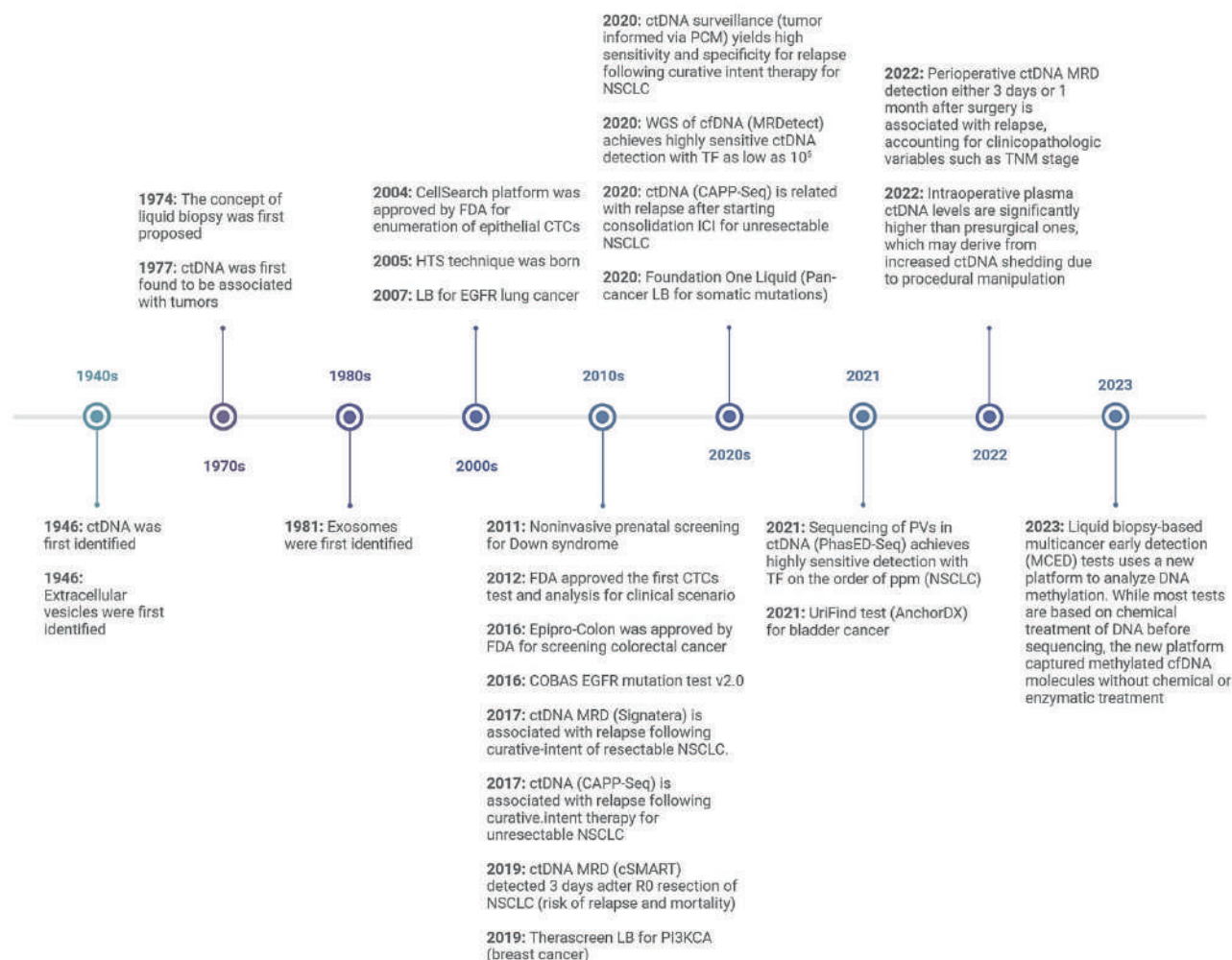


Figure 1. Major advances in the history of liquid biopsy for cancer screening, diagnosis, and monitoring.

latter as a specific biomarker that provides personalized information to detect residual disease or monitor tumor progression during therapy (9). Under normal circumstances, in healthy individuals, apoptotic and necrotic cells are cleared up by infiltrating phagocytes, and cfDNA levels are relatively low. However, this mechanism does not act effectively with tumoral masses. In solid tumors, ctDNA can also be released through necrosis, autophagy, and other physiological events induced by microenvironmental stress and treatment pressure (6). The size of most fragments ranges between 180 and 200 base pairs (bp), suggesting apoptosis

as the predominant source of ctDNA (9). **Figure 2** includes the main differential characteristics, indications, and opportunities of LB in solid and hematological tumors.

Advances in LB as prognostic and predictive tools are primarily associated with lung, colon, and breast cancer (BC). Interestingly, each histology has been preferably associated with a particular type of LB. While research in lung or colon cancer has been linked to ctDNA analyses, for BC, the combination of ctDNA and CTCs is more widely used (8). Advancements have been mainly achieved in the metastatic setting, as the amount

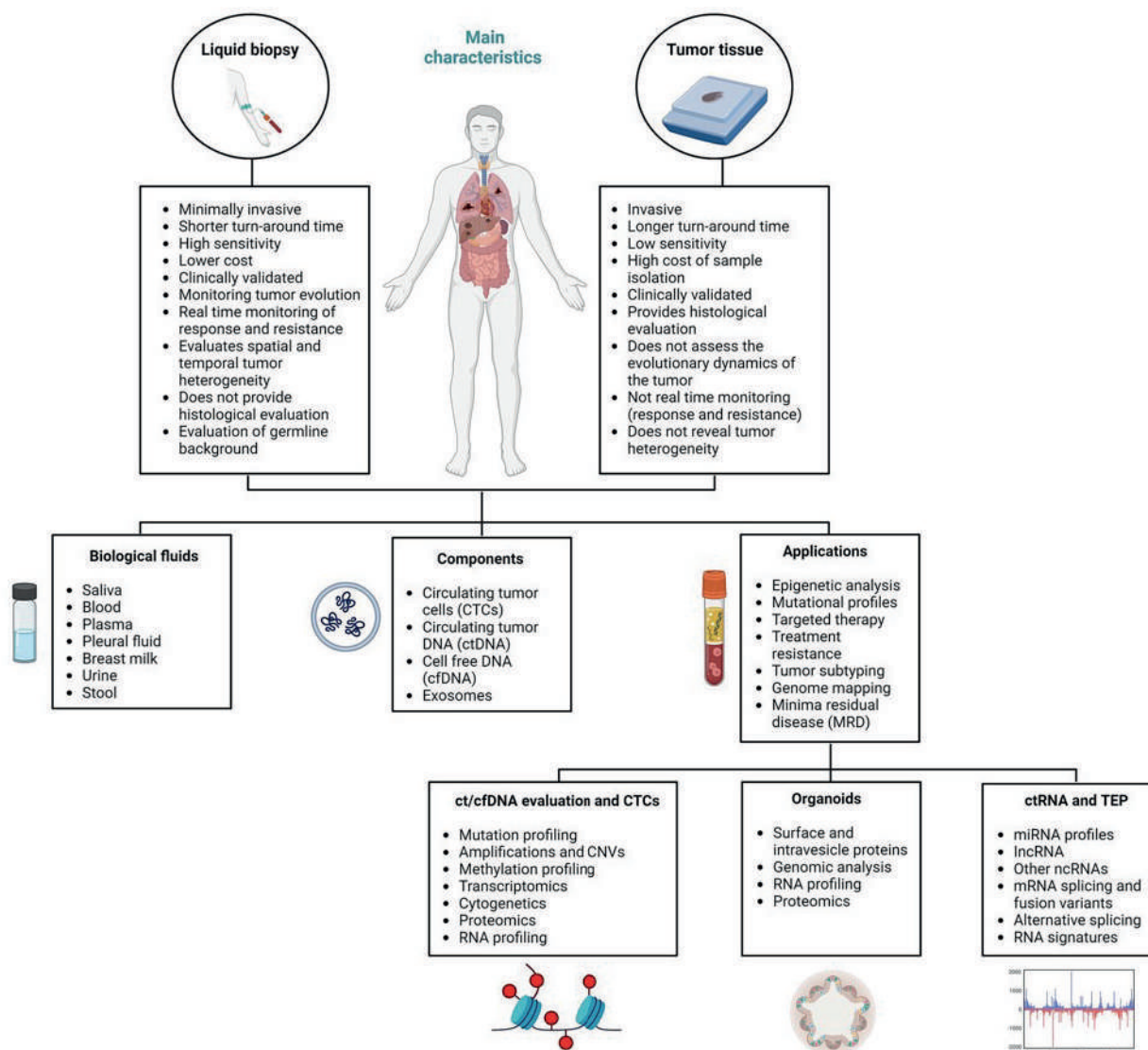


Figure 2. Main differential characteristics, indications, and opportunities of LB in cancer.

of CTCs and ctDNA, which increase with tumoral burden, is the greatest. This, in turn, offers the best disease model for monitoring and assigning new therapies (3).

Particularly in the case of lung cancer, many multidisciplinary efforts have been made to advance the clinical application of LB. In this regard, standardized isolation methods, such as solid-phase extraction techniques, have been used to isolate ctDNA, and many sequencing or mutation

analysis methods have been developed to study and understand their clinical implication (11). Furthermore, with the current development of high-throughput techniques for NGS, the evaluation of gene panels is expected to be included as routine analysis, especially for the screening of high-risk individuals. Concerning treatment management, ctDNA has been used in non-small cell lung carcinoma (NSCLC) for targeted therapy selection, treatment monitoring, and detection

of resistance mechanisms using the identification of somatic mutations in the EGFR gene. The Cobas® EGFR Mutation Test v2 (Roche) was the first LB test approved by the US-FDA in June 2016 for the detection of EGFR exon 19 deletions or exon 21 (L858R) substitution mutations in NSCLC patients **(12)**. This represented significant progress in the clinical utility of cDNAs.

In the case of colorectal cancer (CRC), detection of ctDNA in plasma has been associated with worse survival outcomes compared to undetectable levels **(5)**. Additionally, a strong association between ctDNA positivity and recurrence-free survival (RFS) and overall survival (OS) in patients with CRC, irrespective of tumor stage, study size, tumor markers, detection methods, and sample type, is also worth noticing **(5,13)**. The utility of ctDNA as a prognostic parameter and alternative modality for mutation detection before treatment in metastatic CRC (mCRC) was demonstrated in the randomized CORRECT phase III trial. The progression-free survival (PFS) of patients with KRAS mutations detected in plasma treated with regorafenib was shorter than those without mutations **(14)**. Therefore, the prognostic value of KRAS mutations in plasma without requiring tissue confirmation was established **(5)**. This allowed the development of several ctDNA mutation assays and platforms for KRAS mutation screening and treatment selection, such as the Idylla™ and Cobas®, both FDA-approved. BC was one of the first tumor models in which different types of liquid biopsies were studied. In BC, the prognostic value of ctDNA was documented in numerous studies showing the clinical value of detecting HER2 amplification, PIK3CA, and ESR1 mutations in ctDNA **(15)**.

In recent years, ctDNA analyses have been reviewed in other different neoplasia such as liver, pancreas, ovarian, or prostate cancer **(4)**. In the case of pancreatic cancer (PC), one of the most aggressive and devastating malignancies, the absence of a reliable methodology for early identification and limited therapeutic options for advanced dis-

ease offer a possibility for broad LB implementation **(16)**. In this context, a study conducted by Shapiro et al. reported that the presence of ctDNA in PC is markedly elevated compared to healthy controls, concluding that ctDNA may serve as a useful diagnostic and prognostic biomarker **(17)**. Similar studies show that PC patients with noticeable ctDNA experience worse survival and greater risk of diagnosis at an advanced disease stage **(18)**. *Tjensvoll et al.* also noted that during chemotherapy, changes in mutant KRAS circulation levels corresponded to radiological response assessments and CA19-9 values, suggesting the utility of ctDNA for monitoring treatment efficacy and tumor progression **(19)**. These studies demonstrated the potential clinical utility of ctDNA as a prognostic marker in PC.

In the case of ovarian cancer, previously, there was a lack of reliable screening strategies. However, the clinical value of ctDNA-based assays was demonstrated **(3)**. The first study on LB for screening using copy-number variation (CNV) detection in cfDNA, conducted by Cohen et al., obtained satisfactory results **(20)**. Similar studies are being developed for other solid tumors, including hepatocellular carcinoma, head and neck, and prostate cancer **(21,22)**. However, in other tumor types, ctDNA studies still need to be explored. Current standard clinical tools for diagnosing and monitoring central nervous system (CNS) tumors have several significant limitations **(23)**. Mainly the requirement of invasive tissue sampling with a higher risk of complications relative to other locations and the decreased feasibility of repetitive sampling. Therefore, using LB in patients with CNS malignancies is particularly attractive. However, further studies are still necessary **(24)**.

In conclusion, clinical evidence confirms increased levels of ctDNA, particularly in metastatic disease in patients with any of the solid tumors analyzed so far. Furthermore, ctDNA levels in cancer patients likely correlate with tumor burden, stage, vascularity, cellular turnover, and response to therapy. However, not all metastatic tumors seem to have the same im-

pact on ctDNA levels, and more research is required since critical clinical standards (including uniform pre-analytic and analytical phases) are scarce and need to be established (6). The harmonization of studies and comparative studies is crucial to provide clear evidence of the clinical utility of ctDNA in metastatic solid tumors.

References

1. Aarthi R, Mani S, Velusami S, Sundarsingh S, Rajkumar T. Role of Circulating Cell-Free DNA in Cancers. *Mol Diagn Ther*. 2015;19(6):339-50. doi: 10.1007/s40291-015-0167-y.
2. Hiley C, de Bruin EC, McGranahan N, Swanton C. Deciphering intratumor heterogeneity and temporal acquisition of driver events to refine precision medicine. *Genome Biol*. 2014;15(8):453. doi: 10.1186/s13059-014-0453-8.
3. Bettgowda C, Sausen M, Leary RJ, Kinde I, Wang Y, Agrawal N, et al. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. *Sci Transl Med*. 2014;6(224):224ra24. doi: 10.1126/scitranslmed.3007094.
4. Bronkhorst AJ, Ungerer V, Holdenrieder S. The emerging role of cell-free DNA as a molecular marker for cancer management. *Biomol Detect Quantif*. 2019;17:100087. doi: 10.1016/j.bdq.2019.100087.
5. Loft M, To YH, Gibbs P, Tie J. Clinical application of circulating tumour DNA in colorectal cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(9):837-852. doi: 10.1016/S2468-1253(23)00146-2.
6. Sisodiya S, Kasherwal V, Khan A, Roy B, Goel A, Kumar S, et al. Liquid Biopsies: Emerging role and clinical applications in solid tumours. *Transl Oncol*. 2023;35:101716. doi: 10.1016/j.tranon.2023.101716.
7. Mathai RA, Vidya RVS, Reddy BS, Thomas L, Udupa K, Kolesar J, et al. Potential Utility of Liquid Biopsy as a Diagnostic and Prognostic Tool for the Assessment of Solid Tumors: Implications in the Precision Oncology. *J Clin Med*. 2019;8(3):373. doi: 10.3390/jcm8030373.
8. Arnedos M, Vicier C, Loi S, Lefebvre C, Michiels S, Bonnefoi H, et al. Precision medicine for metastatic breast cancer--limitations and solutions. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12(12):693-704. doi: 10.1038/nrclinonc.2015.123.
9. Patel KM, Tsui DW. The translational potential of circulating tumour DNA in oncology. *Clin Biochem*. 2015;48(15):957-61. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2015.04.005.
10. Dweh TJ, Pattnaik S, Sahoo JP. Assessing the impact of meta-genomic tools on current cutting-edge genome engineering and technology. *Int J Biochem Mol Biol*. 2023;14(4):62-75.
11. Nigro MC, Marchese PV, Deiana C, Casadio C, Galvani L, Di Federico A, et al. Clinical Utility and Application of Liquid Biopsy Genotyping in Lung Cancer: A Comprehensive Review. *Lung Cancer (Auckl)*. 2023;14:11-25. doi: 10.2147/LCTT.S388047.
12. The ASCO Post. FDA Approves cobas EGFR Mutation Test v2 as Companion Diagnostic With Gefitinib in First-Line Treatment of NSCLC [Internet]. 2018 [Consultado junio 1 de 2019]. Disponible en: <https://www.ascopost.com/News/59214>
13. Basnet S, Zhang Z-Y, Liao W-Q, Li S-H, Li P-S, Ge H-Y. The Prognostic Value of Circulating Cell-Free DNA in Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. *J Cancer*. 2016;7(9):1105-13.
14. Hench IB, Hench J, Tolnay M. Liquid Biopsy in Clinical Management of Breast, Lung, and Colorectal Cancer. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:9. doi: 10.3389/fmed.2018.00009.
15. O'Leary B, Hrebien S, Morden JP, Beaney M, Fribbens C, Huang X, et al. Early circulating tumor DNA dynamics and clonal selection with palbociclib and fulvestrant for breast cancer. *Nat Commun*. 2018;9(1):896. doi: 10.1038/s41467-018-03215-x.
16. Yadav DK, Bai X, Yadav RK, Singh A, Li G, Ma T, et al. Liquid biopsy in pancreatic cancer: the beginning of a new era. *Oncotarget*. 2018;9(42):26900-33.
17. Shapiro B, Chakrabarty M, Cohn EM, Leon SA. Determination of circulating DNA levels in patients with benign or malignant gastrointestinal disease. *Cancer*. 1983;51(11):2116-20.
18. Tabernero J, Lenz H-J, Siena S, Sobrero A, Falcone A, Ychou M, et al. Analysis of circulating DNA and protein biomarkers to predict the clinical activity of regorafenib and assess prognosis in patients with metastatic colorectal cancer: a retrospective, exploratory analysis of the CORRECT trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(8):937-48.
19. Tjensvoll K, Lapin M, Buhl T, Olteidal S, Steen-Otosen Berry K, Gilje B, et al. Clinical relevance of circulating KRAS mutated DNA in plasma from patients with advanced pancreatic cancer. *Mol Oncol*. 2016;10(4):635-43.
20. Cohen PA, Flowers N, Tong S, Hannan N, Pertile MD, Hui L. Abnormal plasma DNA profiles in early ovarian cancer using a non-invasive prenatal testing platform: implications for cancer screening. *BMC Med*. 2016;14(1):126.

21. Okajima W, Komatsu S, Ichikawa D, Miyamae M, Ohashi T, Imamura T, et al. Liquid biopsy in patients with hepatocellular carcinoma: Circulating tumor cells and cell-free nucleic acids. *World J Gastroenterol*. 2017;23(31):5650–68.
22. Payne K, Spruce R, Beggs A, Sharma N, Kong A, Martin T, et al. Circulating tumor DNA as a biomarker and liquid biopsy in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2018;40(7):1598–604.
23. Bertero L, Siravegna G, Rudà R, Soffietti R, Barde-lli A, Cassoni P. Review: Peering through a keyhole: liquid biopsy in primary and metastatic central nervous system tumours. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2019;45(7):655–670. doi: 10.1111/nan.12553.
24. Boire A, Brandsma D, Brastianos PK, Le Rhun E, Ahluwalia M, Junck L, et al. Liquid biopsy in central nervous system metastases: a RANO review and proposals for clinical applications. *Neuro-oncology*. 2019;21(5):571–84.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Manejo en cuidado crítico de la toxicidad severa relacionada con la inmunoterapia en cáncer

Critical care management of severe toxicity related to cancer immunotherapy

Víctor Hugo Nieto Estrada¹, Daniel Molano Franco¹,
Anacaona Martínez del Valle², Carola Giménez-Esparza Vich³

1. Unidad Funcional Asistencial Cuidado Intensivo, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC) / Grupo de investigación GIGA, Bogotá, Colombia
2. Departamento de Epidemiología, Grupo GriBos, Bogotá, Colombia
3. Médico Intensivista, Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias, Madrid, España.

Resumen

En los últimos años, la inmunoterapia en oncología ha revolucionado el pronóstico de los pacientes con cáncer al dirigirse específicamente a las complejas interacciones entre las células tumorales y el huésped. Aunque estas terapias han mejorado significativamente las tasas de supervivencia, su aumento en uso ha llevado consigo la aparición de eventos adversos conocidos como irAEs. Estos incluyen una variedad de afecciones como alteraciones dermatológicas, endocrinas, gastrointestinales, el síndrome de liberación de citocinas (CRS), hipofisitis, neumonitis, miocarditis, meningitis y el síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias (ICANS), así como las infecciones asociadas. En este artículo se describen detalladamente los irAEs más comunes, desde su epidemiología hasta su clasificación y diagnóstico, se exploran los posibles tratamientos para los casos más graves que requieren ingreso en unidades de cuidados intensivos (UCI), lo que incluye la suspensión de la inmunoterapia y medidas de soporte orgánico para ganar tiempo en eventos potencialmente reversibles. En la mayoría de las reacciones graves se utilizan corticosteroides y otras terapias inmunosupresoras para controlar la respuesta autoinmune. El conocimiento profundo de estos fenómenos de toxicidad es esencial para los médicos encargados del seguimiento de pacientes oncológicos, tanto en entornos ambulatorios como hospitalarios como para el personal asis-

Recibido:
1 de noviembre, 2023

Aceptado:
15 de noviembre, 2023

Correspondencia:
vnieto@fctic.org.co

DOI: 10.56050/01205498.2307

tencial de las unidades de cuidado intensivos, ya que la identificación temprana, el reporte adecuado y un manejo multidisciplinario pueden cambiar el curso de eventos potencialmente desfavorables. Este enfoque integral es fundamental para mejorar los desenlaces clínicos y la calidad de vida de los pacientes que se someten a inmunoterapia en el contexto oncológico.

Palabras clave: Toxicidad; Eventos adversos; Inmunoterapia; Cáncer.

Abstract

In recent years, immunotherapy in oncology has revolutionized the prognosis for cancer patients by specifically targeting the intricate interactions between tumor cells and the host. While these therapies have significantly improved survival rates, their increased usage has given rise to adverse events known as irAEs. These encompass a variety of conditions such as dermatological, endocrine, and gastrointestinal alterations, cytokine release syndrome (CRS), hypophysitis, pneumonitis, myocarditis, meningitis, and immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS), as well as associated infections. This article provides a detailed description of the most common irAEs, from their epidemiology to classification and diagnosis. Potential treatments for severe cases requiring admission to intensive care units (ICUs) are also explored, including the suspension of immunotherapy and organ support measures to gain time in potentially reversible events. In most serious reactions, corticosteroids and other immunosuppressive therapies are employed to control the autoimmune response. A profound understanding of these toxicity phenomena is essential for physicians responsible for monitoring oncological patients, both in outpatient and hospital settings. It is equally crucial for intensive care unit healthcare professionals, as early identification, proper reporting, and multidisciplinary management can alter the course of potentially unfavorable events. This comprehensive approach is fundamental to improving clinical outcomes and the quality of life for patients undergoing immunotherapy in the oncological context.

Keywords: Toxicity; Adverse events; Immunotherapy; Cancer.

Introducción

En la última década la inmuno-oncología ha mejorado significativamente el pronóstico en pacientes con cáncer, aumentando la actividad antitumoral de las células T. En la inmunoterapia se dispone de los inhibidores de los puntos de control inmunitario (ICI), que han revolucionado el pronóstico

en pacientes con ciertos tipos de cáncer como melanoma, pulmonar, renal o de cabeza y cuello; las células T adoptivas con receptores de antígenos quiméricos (CAR-T) han demostrado una respuesta a largo plazo en pacientes con neoplasias de tipo hematológico como leucemia linfocítica aguda,

linfoma y mieloma múltiple y la vacunación con neoantígenos.

La experiencia del uso de inmunoterapias desde las fases de investigación clínica hasta la poscomercialización ha introducido también nuevos perfiles de toxicidad que difieren en gran medida de la citotoxicidad ya conocida de las terapias convencionales para el tratamiento del cáncer. Conocidos como irAEs por sus siglas en inglés, los eventos adversos inmunológicos o relacionados con inmunoterapia, incluyendo la terapia con ICI, el tratamiento con CAR-T y la vacunación con neoantígenos, son cada vez más frecuentes debido al aumento en el uso de estas intervenciones, aunque con incidencias

variables, principalmente por la heterogeneidad en los reportes y en la utilización de los sistemas de clasificación. Los irAEs comprenden un amplio espectro de síntomas y síndromes asociados a inmunoterapia y cuyo inicio puede presentarse incluso meses después de haber suspendido los tratamientos. La severidad de los eventos adversos por cada órgano ha sido definida por el Instituto Nacional de los Estados Unidos (**Tabla 1**).

Estos eventos adversos pueden afectar a múltiples órganos y sistemas y algunos de ellos pueden ser graves y potencialmente mortales, por lo que pueden requerir la hospitalización en la unidad de cuidados intensivos (UCI).

Severidad de los IrAEs	Cuidado ambulatorio versus hospitalización	Corticosteroides	Otros medicamentos inmunosupresores	Inmunoterapia
1	Ambulatorio.	No recomendados	No recomendados	Continuar
2	Ambulatorio.	Esteroides tópicos o esteroides sistémicos orales (0.5-1mg/kg/día)	No recomendados	Detener temporalmente
3	Hospitalización.	Esteroides sistémicos orales o intravenosos 1-2 mg/kg/día por 3 días, luego reducir a 1 mg/kg/día	Considerarse para pacientes con síntomas sin resolver luego de 3-5 días de uso de esteroides. Se recomienda la derivación a un especialista.	Detener y discutir su reinicio según la relación de riesgo a beneficio compartida con el paciente
4	Hospitalización. Considerar admisión a la UCI	Esteroides sistémicos, metilprednisolona intravenosa 2 mg/kg/día por 3 días, luego reducir a 1 mg/kg/día	Considerarse para pacientes con síntomas sin resolver luego de 3-5 días de uso de esteroides. Se recomienda la derivación a un especialista.	Descontinuar permanentemente

Tabla 1. Definición de eventos adversos graves relacionados con el sistema inmunológico y estudio diagnóstico. De las directrices de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (www.asco.org) CTCAE: terminología común para eventos adversos graves.

Al ser de naturaleza inmunitaria imitan las enfermedades autoinmunes lo que puede dificultar su diagnóstico. Aunque las alteraciones dermatológicas, endocrinas y la colitis suelen ser las irAEs más frecuentes, existen algunas que también deben ser tenidas en cuenta por sus implicaciones clínicas: los síndromes de liberación de citocinas (CRS), hipofisitis, neumonitis, miocarditis, meningitis, el síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias (ICANS) y las infecciones asociadas.

La frecuencia de irAEs puede ser alta, representada principalmente por toxicidades de grado bajo I-II, así mismo, la incidencia de eventos más graves suele ser baja. La toxicidad más común asociada con la inmunoterapia es el CRS, que puede presentarse en más del 14 % de pacientes después de la administración de las CAR-T (2) y el 30 al 40 % de estos pacientes pueden requerir manejo en la UCI (3). Finalmente, debido a estos eventos se ha reportado la interrupción del tratamiento, que en el caso específico del pembrolizumab, ha sido reportado en el 13 % (1). Un metaanálisis de 21 ensayos clínicos de inmunoterapia calculó la incidencia y los riesgos relativos (RR) para irAEs en pacientes tratados con ICI (4). Encontraron una incidencia de eventos fatales del 0,64 %, principalmente debido a la colitis inducida por ipilimumab; colitis de grado 3-4 en el 1,5 % con un RR para cualquier grado de 7,66 ($p < 0,001$), elevación de aspartato aminotransferasa (AST) de grado 3-4 en el 1,5 %, erupciones cutáneas de grado 3-4 en el 1,1 %, neumonitis de grado 3-4 en el 1,1 % con RR 4,14 ($P = 0,012$) e hipotiroidismo en el 0,3 % de los casos. El tratamiento con ipilimumab se asoció con un mayor riesgo de colitis severa en comparación con PD-1/PDL-1i (4). Sin embargo, la incidencia de eventos adversos parece ser menor que la tasa de complicaciones de la quimioterapia, especialmente las infecciones. En otro metaanálisis las toxicidades severas parecen ser más comunes con CTLA-4i que con PD-1i (31 % *vs.* 10 %) (5).

Los irAEs que llevaron a la muerte fueron extremadamente raros para inhibidores de PD-1/L1 0,1 %,

PD-1i 0,3 %) y ocurrieron principalmente debido a la neumonitis, mientras que los irAE gastrointestinales (GirAE) fatales (diarrea, colitis, perforación colónica) ocurrieron principalmente con inhibidores de CTLA-4 en 31 % (5). La combinación de dos ICI conduce a complicaciones graves más frecuentes. Estos resultados resaltan la necesidad de un manejo cuidadoso y una vigilancia constante al utilizar estas terapias, especialmente considerando el aumento continuo en el número de pacientes tratados.

Toxicidades hiperinflamatorias

Generalmente la administración de las CAR-T son bien toleradas, algunos pacientes, sin embargo, podrían tener síntomas inespecíficos relacionados con la infusión como fiebre, prurito y taquicardia y reacciones anafilácticas. Algunos van a presentar reacciones más severas dentro del espectro de toxicidades hiperinflamatorias inmunomediadas como el CRS y el ICANS.

Síndrome de liberación de citocinas (CRS)

Dentro del espectro de toxicidades inmunomediadas el CRS es un fenómeno severo de hiperactivación inmune. Se trata de una respuesta inflamatoria sistémica que se presenta típicamente con fiebre, hipotensión arterial, taquicardia y malestar general; representa menos del 1 % de todos los irAEs relacionados con ICI, pero es mucho más frecuente en las terapias celulares. Es la toxicidad más frecuente con las CAR-T, se han reportado tasas hasta 60 a 94 % de los pacientes y un 20 % que requieren terapia con vasopresores. En promedio se presenta 4 semanas posteriores a la inmunoterapia con ICI por lo que con frecuencia no se sospecha irAEs y usualmente es confundido con sepsis, pero cuando es secundario a terapia con CAR-T su inicio ocurre frecuentemente dentro de los primeros 7 a 14 días de la infusión (3). A medida que el síndrome evoluciona, pueden verse afectados varios órganos, provocando-

se una disfunción orgánica múltiple, con afectación cardíaca (taquicardia, arritmias, bloqueos cardíacos, hipotensión, shock y disminución de la eyección ventricular izquierda), respiratoria (con insuficiencia respiratoria hipoxémica y SDRA), renal (fracaso renal agudo), hepática, coagulopatía intravascular diseminada y lesiones cutáneas. Su fisiopatología está relacionada con la liberación inicial de citocinas que provocan la activación de células inmunitarias como macrófagos, células endoteliales y estromales, lo que desencadena una mayor liberación de citocinas proinflamatorias hasta provocar una tormenta de citocinas. Los niveles séricos de interleuquinas se correlacionan con la severidad de los síntomas (6).

Los criterios para la gradación del CRS han sido propuestos por la American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) y son descritos en la **Tabla 2** y están muy relacionados con la presentación clínica de los CRS: mayor duración de los síntomas, mayor número de recidivas, mayor duración del cuadro febril, mayor compromiso cardiovascular, pulmonar, neurológico y reumático (7,8).

El manejo del CRS depende de la presentación clínica, pero incluye implementación de terapia con corticosteroides y en caso de respuesta menor a la esperada se recomienda el tratamiento con inhibidor de Interleuquina 6 (tocilizumab o siltuximab), reservado para los casos severos o que amenazan la vida (9).

Síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias (ICANS)

El ICANS, es una complicación asociada a la terapia celular CAR-T y otras formas de inmunoterapia. Se caracteriza por una serie de síntomas neurológicos que pueden incluir temblores, disartria, afasia expresiva, alteraciones de la atención y debilidad motora.

El ICANS suele presentarse con una evolución característica de los rasgos neurológicos. Los pacientes pueden desarrollar inicialmente síntomas leves como temblor, disgrafía y afasia expresiva. Estos síntomas pueden progresar a manifestaciones más

Parámetro	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Fiebre ($t \geq 38^\circ$)	Presente	Presente	Presente	Presente
Asociada a				
Hipotensión	Ausente	No requiere vasopresor	Requiere vasopresor con o sin vasopresina	Requiere múltiples vasopresores (sin contar vasopresina)
y/o				
Hipoxia	Ausente	Requiere oxígeno por máscara o cánula nasal de bajo flujo	Requiere cánula de alto flujo, máscara facial, máscara de no reinhalación o ventury	Requiere presión positiva (CPAP, BiPAP, intubación y ventilación mecánica)

Tabla 2. Gradación de las CRS según consenso de la ASTCT.

Traducido de Lee et al (8). Las toxicidades de órganos asociadas a CRS pueden ser gradadas de acuerdo con la CT-CAE v5.0 pero no influyen la gradación de CRS. La fiebre no debe tener otra posible explicación, una vez tratada la fiebre los criterios para reclasificar la CRS dependen de la hipotensión y la hipoxia. El grado de CRS se determina por el evento más severo.

graves, como alteraciones de la conciencia, convulsiones y elevación de la presión intracraneal/edema cerebral (9,10). La aparición del ICANS suele producirse entre 4 y 10 días después de recibir la terapia celular CAR-T, y la duración de los síntomas puede durar entre 14 y 17 días. Se ha observado que los pacientes que desarrollan ICANS suelen tener al menos CRS de grado 1 antes de la aparición de la neurotoxicidad (10).

Los mecanismos exactos que subyacen al ICANS no se conocen del todo. Sin embargo, se han propuesto dos mecanismos principales que no son mutuamente excluyentes:

- ◆ **Inflamación mediada por citocinas:** Se cree que la activación y proliferación de las células CAR-T y otras células efectoras inmunitarias pueden dar lugar a la liberación de citocinas proinflamatorias, como la interleucina-6 (IL-6), el interferón-gamma (IFN- γ) y el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α). Estas citocinas pueden atravesar la barrera hematoencefálica e inducir neuroinflamación, lo que da lugar al desarrollo de ICANS (11,12).
- ◆ **Alteración de la barrera hematoencefálica:** Las células CAR-T y otras células efectoras inmunitarias pueden infiltrarse en el sistema nervioso central (SNC) y causar daños en la barrera hematoencefálica. Esta alteración puede conducir a un aumento de la permeabilidad y la fuga de mediadores inflamatorios en el cerebro, desencadenando neurotoxicidad (11,12).

La gravedad del ICANS puede evaluarse utilizando la Escala de Graduación de Consenso del ICANS de la ASTCT, que incluye la evaluación del nivel de conciencia, la actividad convulsiva, los hallazgos motores y la presión intracraneal elevada/edema cerebral. La puntuación ICE (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy) es un componente de esta escala de graduación y evalúa la función cognitiva a través de medidas como la orientación, la denominación, la escritura y la atención (8).

El tratamiento del ICANS implica el uso de corticosteroides como base del tratamiento, junto con una estrecha vigilancia y cuidados de apoyo.

El tocilizumab, un antagonista de los receptores de IL-6, no se recomienda para el tratamiento del ICANS a menos que haya CRS concurrente (9).

Colitis

Los síntomas más comunes de la colitis asociada a la inmunoterapia incluyen diarrea, dolor abdominal, sangrado rectal y presencia de moco en las heces. Estos síntomas pueden variar en intensidad y duración. Puede presentarse en diferentes grados de gravedad, desde casos leves y autolimitados hasta casos graves que requieren hospitalización y tratamiento intensivo. Los síntomas de toxicidad gastrointestinal se asocian a todas las inmunoterapias, sin embargo, la diarrea de cualquier grado (44 %) y la diarrea severa y la colitis (15 %) se presentan con mayor frecuencia en los pacientes que reciben ipilimumab. Estas suelen presentarse en el plazo de varias semanas posterior al inicio del tratamiento, no obstante, la terapia CAR T dirigida al antígeno carcinógenos se asocia con síntomas que se presentan entre 5 y 8 días posteriores a la inducción con CAR T (13).

Aunque los mecanismos exactos no se comprenden completamente, se cree que la inflamación mediada por citocinas puede desempeñar un papel en el desarrollo de la colitis asociada con la inmunoterapia. El diagnóstico de la colitis se basa en la evaluación clínica de los síntomas y en pruebas adicionales como análisis de sangre, endoscopia y biopsias, estas últimas rara vez serán necesarias dado que los hallazgos en las tomografías suelen ser suficientes para la confirmación diagnóstica (14-16). El tratamiento de la colitis asociada con la inmunoterapia generalmente implica su ajuste o suspensión, así como el uso de corticosteroides para controlar la inflamación. En casos graves, pueden ser necesarios otros medicamentos inmunosupresores. Los síntomas como dolor abdominal y diarrea severos que no responden a corticoides y a las medidas de soporte puede hacer sospechar de enfermedad celiaca inducida por ICI (17).

El uso de antibióticos antes del inicio de la terapia con ICI puede disminuir su incidencia. No obstante, cuando se implementa la antibioticoterapia en cualquier momento posterior al inicio de la terapia con ICI, especialmente aquellos antibióticos con actividad anaerobia, conduce a cuadros clínicos de colitis más severos que pueden implicar hospitalizaciones más prolongadas y mayor uso de inmunosupresores sistémicos (18). El trasplante de microbiota fecal también se está estudiando para el tratamiento de la colitis refractaria asociada a inmunoterapia (19).

Neumonitis

Es una complicación potencialmente grave asociada con los ICI que puede afectar de manera focal o difusa el parénquima pulmonar. La incidencia de neumonitis inducida por ICI es relativamente rara, pero varía dependiendo del tipo de ICI utilizado. Se estima que ocurre en alrededor del 1-4 % de todos los pacientes. La incidencia de cualquier grado de neumonitis en estudios clínicos con inhibidores de PD-1 es del 4 %, del 2 % en el caso de los inhibidores de PD-L1 y de <1 % en pacientes tratados con inhibidores de CTLA-4 (20). La neumonitis de alto grado se presenta en < 1 % y es más frecuente con la terapia combinada inhibidores de PD-1/L1 y CTLA-4 frente a la monoterapia (10 % frente a 1 %-5 %, respectivamente) (21). Cuando se presenta puede ser un evento potencialmente grave y desarrollar SDRA y explica en gran parte las muertes reportadas por ICI (22). Suele presentarse a los 3 meses (2-24 meses) del inicio del tratamiento, pero puede aparecer antes con el tratamiento con agentes duales (21). La fisiopatología de la neumonitis inducida por ICI se basa en una respuesta inflamatoria excesiva del sistema inmunológico, que puede resultar en daño al tejido pulmonar. Se cree que la activación de las células T y la liberación de citocinas proinflamatorias desempeñan un papel importante en este proceso.

El diagnóstico de neumonitis inducida por ICI debe basarse en un algoritmo diagnóstico y bajo un

proceso de diagnóstico diferencial que descarten procesos más frecuentes, principalmente de procesos infecciosos. Se basa en la presentación clínica de síntomas respiratorios no específicos, principalmente disnea y tos, se puede presentar fiebre en menor frecuencia. Los hallazgos radiológicos más frecuentes son opacidades en vidrio esmerilado y opacidades alveolares en la tomografía computarizada de tórax, principalmente en las bases con distribución periférica. Se pueden realizar pruebas adicionales, como el lavado broncoalveolar (BAL) por fibrobroncoscopia y la biopsia pulmonar, para confirmar el diagnóstico en casos seleccionados, pero no siempre están indicadas de rutina.

El tratamiento de la neumonitis inducida por ICI implica la administración de corticosteroides para reducir la inflamación pulmonar y la interrupción permanente del ICI. Se recomienda el inicio de metilprednisolona intravenosa a dosis de 1-2 mg/kg/día y la reducción gradual de los corticosteroides debe llevarse a cabo durante un período de 4-6 semanas (23). A menudo se resuelven en semanas o meses después del inicio del tratamiento con corticosteroides. Sin embargo, la neumonitis por ICI puede ser mortal en el 14 % al 28 % de los pacientes. En casos refractarios, otras opciones de tratamiento incluyen el uso de infliximab, micofenolato mofetilo (MMF), ciclofosfamida e inmunoglobulina intravenosa (3).

El CRS puede causar SDRA debido a una fuga capilar que conduce a un edema pulmonar no hidrostático. Pero también puede cursar con edema pulmonar hidrostático por miocardiopatía dilatada aguda asociada con el CRS. La administración excesiva de líquidos podría agravar la insuficiencia respiratoria. Es esencial utilizar estrategias de reanimación con fluidos estrictamente monitorizadas y aplicar estrategias de ventilación pulmonar protectora.

Miocarditis

La incidencia de la miocarditis asociada a ICI es baja (<1 %), generalmente inferior a las toxicidades cardíacas relacionadas con quimioterapia. Pero no

se debe subestimar, pues se puede presentar con una mortalidad alta de hasta el 39 % y representa el 22 % de las muertes asociadas a tratamientos combinados (24). Puede ocurrir al inicio de la terapia o después de varias semanas de tratamiento. Los factores de riesgo cardiovascular, por ejemplo -hipertensión y el consumo de tabaco- no siempre estaban presentes en los casos y puede ocurrir simultáneamente en el contexto de otros eventos de toxicidad (25).

Se han descrito distintos síndromes clínicos desde derrame pericárdico, taponamiento cardíaco hasta miocarditis con miocardiopatía dilatada, insuficiencia cardíaca y muerte súbita por síndromes coronarios (SCA). La insuficiencia cardíaca suele presentarse después de tres meses de tratamiento con ICI y más comúnmente después de los primeros seis meses. Las arritmias y los SCA pueden aparecer a lo largo del tratamiento. Las arritmias pueden ser primarias por la miocarditis o secundarias a tirotoxicosis aguda, síndromes inflamatorios sistémicos, otros irAES asociados con desequilibrio electrolítico (23). La fisiopatología de la miocarditis no está esclarecida completamente, pero se ha descrito en algunos casos cuando se han realizado exámenes histológicos, infiltrados de células T con fibrosis de los cardiomiocitos. Se cree que la activación de las células T y la liberación de citocinas proinflamatorias desempeñan un papel importante (26). Algunos datos preclínicos sugieren que tanto CTLA-4 como PD-1 desempeñan funciones críticas en la regulación de la homeostasis inmunitaria en el miocardio (27).

El diagnóstico de la miocarditis inducida por ICI puede ser desafiante debido a su presentación clínica variable y la falta de pruebas específicas (6) y siempre se deben descartar eventos agudos como embolismos pulmonares o SCA. El diagnóstico se basa en una combinación de hallazgos clínicos, electrocardiográficos, biomarcadores cardíacos y pruebas de imagen cardíaca como la ecocardiografía y la resonancia magnética cardíaca (RMC), la biopsia endomiocárdica no está indicada de rutina y en caso de no disponer de RMC se podría utilizar

tomografías por emisión de positrones (PET). Los síntomas pueden incluir dolor torácico, disnea, fatiga y síntomas de insuficiencia cardíaca aguda con deterioro de la clase funcional. Los hallazgos en el electrocardiograma (EKG) pueden mostrar alteraciones en el ritmo y cambios en los segmentos ST y la onda T, aunque se pueden presentar miocarditis con EKG normales. Los biomarcadores cardíacos, como la troponina, pueden estar elevados. En algunos protocolos de inmunoterapia se sugiere medición de troponina pretratamiento. Otros biomarcadores cardíacos, como el BNP o el NT-proBNP, son marcadores del estrés miocárdico, pero pueden ser normales en formas leves de miocarditis (27).

El tratamiento de la miocarditis inducida por ICI se basa en la suspensión del ICI y el manejo de los síntomas y complicaciones asociadas, considerando que es una condición potencialmente reversible, se debe brindar el tratamiento de soporte necesario incluso hasta la asistencia circulatoria extracorpórea con ECMO o con dispositivos de asistencia ventricular de corta duración. El tratamiento específico se basa en el uso de corticosteroides, dosis de metilprednisolona de 500 a 1.000 mg/d por 3 días. En casos graves o refractarios, se pueden considerar terapias inmunosupresoras adicionales, como tocilizumab, alemtuzumab, abatacept o la terapia con inmunoglobulina intravenosa (23).

Toxicidad neurológica

La encefalitis, el síndrome de Guillain-Barre, la meningitis aséptica, la mielitis transversa y la miastenia gravis se encuentran dentro del grupo de irAEs infrecuentes (2-6 % de los irAEs). Debido a esta baja incidencia han sido poco documentados en la literatura a pesar de su usual severidad y altas tasas de mortalidad, particularmente en el caso de la meningitis (28). La combinación de anti PD-1 y CTLA-4 incrementa la frecuencia de toxicidades neurológicas a 12 % (29).

La recomendación de la European Society for Medical Oncology (ESMO) es complementar la ex-

ploración física con neuroimágenes, punción lumbar, tamizaje viral al igual que serología viral como herramientas mínimas de diagnóstico en casos de meningitis aséptica (23). Los síntomas principales incluyen cefalea (58,5 %), fiebre (53,7 %) alteraciones cognitivas (41,5 %) marcha inestable (31,7 %), la punción lumbar reporta con frecuencia linfocitosis y proteínas elevadas con screening viral y bacteriano negativo, la resonancia magnética puede ser normal en más de la mitad de los casos o evidenciar realce leptomeníngeo difuso (43,6 %) (28), aunque este hallazgo también puede correlacionarse con efectos de la inmunoterapia (30). En la serie de pacientes acumulada en la revisión de Nannini y cols. (2022), el número de terapias realizadas antes del inicio de los síntomas varió entre 1 y 14 ciclos, de los 15 casos de pacientes en los que se reinició la inmunoterapia, en 3 se presentaron irAEs después del reto: un caso de recidiva de meningitis, un caso de insuficiencia adrenal y un caso de enfermedad pulmonar intersticial. En toda la serie la tasa de recuperación fue del 87,8 % y la mortalidad del 4,9 % (28). Las toxicidades neurológicas suelen responder al tratamiento con corticoides, recambio plasmático e inmunoglobulina endovenosa pero es crucial el inicio temprano de la terapia para disminuir la incidencia de complicaciones (31).

La American Society of Clinical Oncology (por su sigla en inglés, ASCO) publicó en sus guías de práctica clínica las recomendaciones para el manejo de las irAEs neurológicas, en las que se incluyen recomendaciones para meningitis, encefalitis y mielitis transversa:

- ◆ **Meningitis:** Interrumpir inmunoterapia, ofrecer terapia empírica antiviral (aciclovir IV) y antibacteriana hasta los resultados del LCR y antibiótico empírico hasta los resultados del LCR, una vez que la infección bacteriana y vírica sean negativas, puede iniciar corticosteroides o considerar prednisona oral 0,5 a 1 mg/kg o metilprednisolona IV 1 mg/kg si síntomas moderados/graves.
- ◆ **Encefalitis:** Interrumpir inmunoterapia, como en el caso anterior de la meningitis aséptica, suge-

rir aciclovir IV concurrente hasta que se obtengan resultados de PCR y sean negativos. Debe ofrecerse una prueba de metilprednisolona 1 a 2 mg/kg, y si hay síntomas graves o progresivos o bandas oligoclonales puede ofrecerse metilprednisolona en pulso 1 g IV diario durante 3 a 5 días más IGIV 2 g/kg durante 5 días. Si el resultado es positivo para encefalopatía autoinmune o anticuerpos paraneoplásicos y mejoría limitada o nula, puede ofrecerse rituximab o recambio plasmático en acuerdo con neurología.

- ◆ **Mielitis transversa:** Suspender permanentemente la inmunoterapia, administrar metilprednisolona 2 mg/kg, considerar seriamente dosis más altas, de 1 g/d durante 3 a 5 días, y considerar seriamente la inmunoglobulina IV (32).

Infección asociada a inmunoterapia en cáncer

El uso actual de terapias inmunomoduladoras tales como los inhibidores de la tirosina quinasa (CT), ICIs han mejorado los resultados en mortalidad en pacientes con cáncer, especialmente en los críticamente enfermos. Sin embargo, hasta el momento no se tiene total conocimiento de los efectos secundarios asociados, especialmente de los de tipo infeccioso (33). Se ha señalado que la combinación de ICI y CT tiende a aumentar el riesgo de infecciones, probablemente debido a los efectos sinérgicos de las toxicidades específicas de cada agente, como neumonitis (por ICI) y neutropenia. Además, las ICI pueden inducir el uso de corticosteroides y de otros fármacos inmunosupresores (33).

Este tipo de terapia tiene un efecto sobre múltiples vías; por tanto, la susceptibilidad a las infecciones puede verse afectada de forma heterogénea. Hasta el momento se han sugerido tres hipótesis sobre el mecanismo por el cual se aumenta el riesgo de infección en los pacientes, secundario al uso de esta terapia (33,34):

1. El uso prolongado de la terapia inmunosupresora.

2. La presencia de leucopenia/linfopenia.
3. Respuesta de hipersensibilidad similar al síndrome inflamatorio de reconstitución (IRIS) (33,34).

Un estudio retrospectivo con 167 pacientes con NSCLC que recibieron nivolumab, muestra que 32 (19,2 %) experimentaron en forma: global enfermedades infecciosas, y 27 de los pacientes con infecciones utilizaron corticosteroides en forma concomitante durante el curso de su tratamiento (35).

Particularmente en tratamientos prolongados la presencia de infecciones oportunistas puede ser más frecuente. En el caso de los procesos neumónicos, se han reportado casos de infección por *aspergillus fumigatus* en tratamiento con ipilimumab e infliximab (5 mg/kg). Dado este riesgo de la terapia inmunosupresora prolongada en dosis altas, los médicos deben considerar la profilaxis contra infecciones oportunistas como *Pneumocystis jirovecii* (36).

Igualmente, en países con presencia endémica de tuberculosis, el recuento de CD4 puede ser un marcador potencial para ayudar a identificar esta infección. Además, antes de utilizar inhibidores de puntos de control, puede ser necesario realizar pruebas de detección de tuberculosis latente en zonas endémicas de tuberculosis y en pacientes de dichas zonas. Dentro de las complicaciones infecciosas reportadas, se han descrito herpes zoster diseminado en ocho pacientes con melanoma (3 %) tratados con nivolumab. Las infecciones relacionadas con el fármaco pembrolizumab, 2 mg/kg, se reportaron como neumonía bacteriana en cuatro pacientes, candidiasis mucocutánea e infección del tracto urinario en dos pacientes (37,38).

Otros informes de casos y estudios retrospectivos mostraron un posible riesgo específico de reactivación tuberculosa y otras infecciones oportunistas, especialmente neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, particularmente en casos de tratamiento con corticosteroides (39,40).

Teniendo en cuenta lo anterior, un enfoque de profilaxis basado en el estado inmunológico de cada paciente, la medicación concomitante (p. ej., esteroides) y las comorbilidades, debe ser instaurado en los pacientes y se debe mantener durante su estancia en la UCI. Así mismo, deben tener vigilancia especial en la presencia de reactivación aguda de infecciones latentes o sobreinfección por gérmenes oportunistas con progresión a cuadros de choque séptico.

Eventos adversos menos frecuentes: Hepático, renal, páncreas y hematológico

Se han documentado disfunciones hepáticas, principalmente relacionadas con hepatitis autoinmune, en pacientes tratados con inhibidores de CTLA-4. Aunque se ha observado hepatitis en pacientes que reciben inhibidores de CTLA-4, es extremadamente raro con inhibidores de PD-1/L1. En un análisis de 11 casos de pacientes que recibieron de una a cuatro dosis de ipilimumab, se describió una panhepatitis aguda con infiltración perivenular de linfocitos T CD8+ y endotelitis. Algunos pacientes presentaban factores de riesgo de enfermedad hepática crónica, como esteatohepatitis no alcohólica, o características asociadas a la esteatosis (41).

En ensayos clínicos, la lesión renal aguda (LRA) es rara en la inmunoterapia contra el cáncer en comparación con otros irAEs. Se han observado anticuerpos contra el ADN de doble cadena y depósitos glomerulares de IgG y C3 en ratones tratados con inhibidores de CTLA-4 (42). Durante la monoterapia con ipilimumab y inhibidores de PD-1/L1, se informaron elevaciones de creatinina, siendo más frecuentes con la terapia combinada (1,7 % con LRA de grado III o IV). Estudios detallados de pacientes con LRA relacionada con la inmunoterapia indican que la nefritis túbulo-intersticial aguda es la lesión más común, con casos también de granulomatosis y microangiopatía trombótica (43).

En un estudio reciente con 496 pacientes tratados por melanoma, se observaron trastornos del páncreas en 9 (0,02 %) pacientes, incluyendo siete casos

de pancreatitis de grado III/IV dentro de las 6 - 20 semanas después del inicio del tratamiento. Estudios previos habían notificado aumentos en los niveles de lipasa en menos del 1 % de los pacientes. Sin embargo, los niveles elevados de lipasa no siempre están asociados con enfermedad pancreática y no deben ser motivo para interrumpir el tratamiento (4).

La toxicidad hematológica relacionada con la inmunoterapia es poco común, pero puede ser mortal. La mayoría de los informes provienen de tumores sólidos metastásicos y puede presentarse de diversas formas, como anemia (incluyendo anemias aplásicas y autoinmunitarias), leucopenia, linfopenia, neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome hemolítico urémico, síndrome linfohistiocitario hemofagocítico (HLH) y trastornos de coagulación, incluyendo hemofilia adquirida (44). El tratamiento es de soporte como soporte transfusional y tratamiento específico con glucocorticoides (23).

Biomarcadores para la predicción y seguimiento de irAEs

Las limitaciones actuales de los biomarcadores de toxicidad en la inmunoterapia del cáncer incluyen la falta de biomarcadores fiables y validados que puedan predecir y monitorizar con precisión las toxicidades relacionadas con el tratamiento (45). En la actualidad no existen biomarcadores aprobados específicamente para predecir o monitorizar la toxicidad en la inmunoterapia del cáncer. Esto supone un reto a la hora de identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar irAEs y de aplicar estrategias de tratamiento adecuadas.

Una de las principales limitaciones es la complejidad y heterogeneidad del sistema inmunitario y su respuesta a la inmunoterapia. Los mecanismos que subyacen a los irAEs no se conocen del todo y no hay consenso sobre los biomarcadores específicos que pueden predecir la toxicidad de forma fiable. Además, el momento y la gravedad de las toxicidades pueden variar de un paciente a otro, lo que difi-

culta la identificación de señales de alerta temprana o el establecimiento de un enfoque estandarizado para el seguimiento y la gestión de las toxicidades.

A pesar de estas limitaciones, el desarrollo futuro de biomarcadores de toxicidad en la inmunoterapia contra el cáncer es prometedor. Los esfuerzos de investigación se centran en identificar biomarcadores potenciales que puedan guiar estrategias de tratamiento personalizadas. Por ejemplo, los estudios han sugerido que una elevada carga mutacional tumoral (TMB) puede estar asociada a un mayor riesgo de irAEs durante el tratamiento ICI (46). Otros biomarcadores potenciales que se están investigando son los polimorfismos genéticos, los perfiles de expresión génica relacionados con el sistema inmunitario y los niveles de citocinas con particular interés en los niveles de interleuquina 17.

Interleuquina 17

Un estudio de casos y controles de cuantificación de citocinas evidenció niveles consistentemente elevados de IL17 en los pacientes con toxicidades neuroendocrinas de alto grado -pero no en sus controles- que consistieron en voluntarios sanos y pacientes que recibieron inmunoterapia y que no presentaron dichas toxicidades (47). En una serie con participantes en ensayo clínico con ipilimumab para melanoma en la que se midieron regularmente los niveles del IL17 y se clasificaron los participantes en 3 grupos: aquellos con colitis, otras irAEs y sin irAEs se observó que tanto el desarrollo como la resolución de los síntomas de colitis se correlacionó directamente con los incrementos y descensos en los niveles de IL17 (48).

Carga Mutacional Tumoral (TMB)

La TMB se refiere al número de mutaciones en el genoma tumoral, se ha asociado con el riesgo de desarrollar irAEs. Los estudios han demostrado que una mayor TMB se correlaciona con un mayor riesgo de irAEs en pacientes que reciben ICI (14,46).

Polimorfismos genéticos

Ciertos polimorfismos genéticos se han identificado como biomarcadores potenciales de irAEs. Por ejemplo, en un estudio se observó que polimorfismos específicos en genes implicados en la regulación inmunitaria, como CTLA-4 y PTPN22, se asociaban con un mayor riesgo de irAEs en pacientes tratados con ICI (46).

Niveles de citocinas

Los niveles circulantes de citocinas como IL-6 e IL-8 se han investigado como biomarcadores potenciales de irAEs. Los niveles elevados de estas citocinas se asocian con el desarrollo de irAEs en pacientes que reciben ICIs (49).

Composición del microbioma

La composición del microbioma intestinal ha sido implicada en el desarrollo de irAEs. Los estudios han demostrado que especies microbianas específicas o patrones de diversidad microbiana pueden estar asociados con un mayor riesgo de irAEs (46,49).

Perfiles de expresión génica relacionados con la inmunidad

Los perfiles de expresión génica de los genes relacionados con el sistema inmunitario se han estudiado como posibles biomarcadores de los irAEs. Los estudios han identificado firmas de expresión génica asociadas con el desarrollo de irAEs en pacientes tratados con ICI (49).

Respuesta Clínica

El objetivo del manejo hospitalario de las irAEs es la reducción o resolución de los síntomas, la mejora en la función orgánica afectada y la prevención

de complicaciones graves. Se espera que las toxicidades disminuyan de grado durante el manejo clínico hasta llegar a grado 1, en el que pueden seguir siendo abordadas de manera ambulatoria hasta su resolución. Las toxicidades resueltas se confirman mediante imágenes o paraclínicos de acuerdo con los sistemas afectados, y el estatus de la toxicidad debe ser actualizado en los sistemas de farmacovigilancia. Debido a la posibilidad de recidiva de algunas irAEs, los pacientes con toxicidades resueltas deben ser educados en los posibles síntomas que generen alertas tempranas y las estrategias de prevención que apliquen en cada caso.

Reportes de los eventos adversos asociados a Inmunoterapia

La mayor cantidad de datos sobre la frecuencia de los irAEs provienen de los ensayos clínicos pre-comercialización. Los reportes espontáneos suelen verse impactados por temas organizacionales de las instituciones de salud. La farmacovigilancia de las terapias avanzadas para el cáncer es de suma importancia por varias razones fundamentales:

- ◆ *Evaluación de la seguridad:* Como se ha revisado en este artículo, las terapias avanzadas como la inmunoterapia y la terapia génica, pueden tener efectos secundarios impredecibles y potencialmente graves. La farmacovigilancia es esencial para identificar y comprender los efectos adversos, lo que permite tomar medidas adecuadas para minimizar los riesgos y garantizar la seguridad de los pacientes.
- ◆ *Optimización de la eficacia:* La farmacovigilancia no solo trata de identificar problemas de seguridad, sino también de evaluar la eficacia de estas terapias. El seguimiento a largo plazo puede revelar la duración de la respuesta al tratamiento, la necesidad de ajustar las dosis o el desarrollo de resistencia, lo que es crucial para optimizar los resultados en los pacientes.

- ◆ **Identificación de nuevas indicaciones:** A medida que se recopila más información sobre las inmunoterapias, es posible descubrir que funcionan en otras indicaciones o grupos de pacientes. La farmacovigilancia permite explorar nuevas aplicaciones terapéuticas y expandir el acceso a tratamientos efectivos.
- ◆ **Comparación con tratamientos convencionales:** La comparación de las inmunoterapias con tratamientos convencionales y las nuevas alternativas que surjan es esencial para determinar su valor terapéutico, teniendo en cuenta los costos que pueden implicar. Información para la toma de decisiones clínicas: Los profesionales de la salud necesitan información actualizada y precisa sobre las terapias avanzadas para tomar decisiones clínicas informadas. La farmacovigilancia proporciona datos que guían a los médicos en la selección de tratamientos y en la gestión de posibles efectos secundarios.
- ◆ **Regulación y política de salud:** Los organismos reguladores y las políticas de salud se basan en datos de farmacovigilancia para tomar decisiones sobre la aprobación, el acceso y la financiación de terapias avanzadas. Estos datos influyen en la forma en que se desarrollan las regulaciones y las políticas de salud.
- ◆ **Confianza del público:** La confianza del público en las terapias contra el cáncer es esencial para su adopción generalizada. La farmacovigilancia contribuye a la transparencia y la comunicación de riesgos.

Conclusión

La inmunoterapia ha transformado la atención del cáncer, mejorando la supervivencia y calidad de vida de los pacientes. No obstante, este avance conlleva el riesgo de toxicidades severas, a veces mortales, que pueden requerir manejo en las unidades de cuidados intensivos. Estas complicaciones pueden afectar múltiples órganos como los pulmones,

el corazón y el sistema endocrino, y se originan en una respuesta autoinmune desencadenada por la activación inmunológica. El diagnóstico es desafiante debido a las variadas presentaciones clínicas y la falta de pruebas específicas. El manejo implica suspender la inmunoterapia y abordar los síntomas y complicaciones asociadas. En la mayoría de las reacciones graves se emplean corticosteroides u otras terapias inmunosupresoras para controlar la respuesta autoinmune. Es fundamental que los profesionales dentro de la UCI estén familiarizados con estas complicaciones y colaboren estrechamente con especialistas en oncología para asegurar una intervención adecuada. La investigación continua es esencial para profundizar en la fisiopatología de estas toxicidades y desarrollar estrategias preventivas y terapéuticas más eficaces.

Referencias

1. Zhang Q, Huo Gwei, Zhang H zhen, Song Y. Efficacy of pembrolizumab for advanced/metastatic melanoma: a meta-analysis. *Open Medicine*. 2020;15(1):447-56.
2. Locke FL, Neelapu SS, Bartlett NL, Siddiqi T, Chavez JC, Hosing CM, et al. Phase 1 Results of ZUMA-1: A Multicenter Study of KTE-C19 Anti-CD19 CAR T Cell Therapy in Refractory Aggressive Lymphoma. *Mol Ther*. 2017;25(1):285-95.
3. Gutierrez C, McEvoy C, Munshi L, Stephens RS, Detsky ME, Nates JL, et al. Critical Care Management of Toxicities Associated With Targeted Agents and Immunotherapies for Cancer. *Critical Care Medicine*. 2020;48(1):10-21.
4. De Velasco G, Je Y, Bossé D, Awad MM, Ott PA, Moreira RB, et al. Comprehensive Meta-analysis of Key Immune-Related Adverse Events from CTLA-4 and PD-1/PD-L1 Inhibitors in Cancer Patients. *Cancer Immunol Res*. 2017;5(4):312-8.
5. Khoja L, Day D, Wei-Wu Chen T, Siu LL, Hansen AR. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Ann Oncol*. 2017;28(10):2377-85.
6. Shimabukuro-Vornhagen A, Böll B, Schellongowski P, Valade S, Metaxa V, Azoulay E, et al. Critical care management of chimeric antigen receptor T cell therapy recipients. *CA A Cancer J Clinicians*. 2022;72(1):78-93.

7. Tay SH, Toh MMX, Thian YL, Vellayappan BA, Fairhurst AM, Chan YH, et al. Cytokine Release Syndrome in Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors: A Case Series of 25 Patients and Review of the Literature. *Front Immunol.* 2022;13:807050.
8. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2019;25(4):625-38.
9. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, Achufusi A, Armand P, Berkenstock MK, et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* 2022;20(4):387-405.
10. Kennedy LB, Salama AKS. A review of cancer immunotherapy toxicity. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(2):86-104.
11. Gust J, Hay KA, Hanafi LA, Li D, Myerson D, Gonzalez-Cuyar LF, et al. Endothelial Activation and Blood-Brain Barrier Disruption in Neurotoxicity after Adoptive Immunotherapy with CD19 CAR-T Cells. *Cancer Discovery.* 2017;7(12):1404-19.
12. Santomasso BD, Park JH, Salloum D, Riviere I, Flynn J, Mead E, et al. Clinical and Biological Correlates of Neurotoxicity Associated with CAR T-cell Therapy in Patients with B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Discovery.* 2018;8(8):958-71.
13. Chhabra N, Kennedy J. A Review of Cancer Immunotherapy Toxicity: Immune Checkpoint Inhibitors. *J Med Toxicol.* 2021;17(4):411-24.
14. Vaddepally R, Doddamani R, Sodavarapu S, Madam NR, Katkar R, Kutadi AP, et al. Review of Immune-Related Adverse Events (irAEs) in Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC)—Their Incidence, Management, Multiorgan irAEs, and Rechallenge. *Biomedicines.* 2022;10(4):790.
15. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO, Brogdon C, Dadu R, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer.* 2017;5(1):95. doi: 10.1186/s40425-017-0300-z
16. Mahalingam P, Newsom-Davis T. Cancer immunotherapy and the management of side effects. *Clin Med.* 2023;23(1):56-60.
17. Johnson DB, Nebhan CA, Moslehi JJ, Balko JM. Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022;19(4):254-67.
18. Abu-Sbeih H, Herrera LN, Tang T, Altan M, Chafitari AMP, Okhuysen PC, et al. Impact of antibiotic therapy on the development and response to treatment of immune checkpoint inhibitor-mediated diarrhea and colitis. *J immunotherapy cancer.* 2019;7(1):242.
19. Wang Y, Wiesnoski DH, Helmink BA, Gopalakrishnan V, Choi K, DuPont HL, et al. Fecal microbiota transplantation for refractory immune checkpoint inhibitor-associated colitis. *Nat Med.* ;24(12):1804-8.
20. Pillai RN, Behera M, Owonikoko TK, Kamphorst AO, Pakkala S, Belani CP, et al. Comparison of the toxicity profile of PD-1 versus PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: A systematic analysis of the literature. *Cancer.* 2018;124(2):271-7.
21. Naidoo J, Wang X, Woo KM, Iyriboz T, Halpenny D, Cunningham J, et al. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(7):709-17.
22. Lemiale V, Meert AP, Vincent F, Darmon M, Bauer PR, Van de Louw A, et al. Severe toxicity from checkpoint protein inhibitors: What intensive care physicians need to know? *Ann Intensive Care.* 2019;9(1):25.
23. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbone F, Wang Y, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(12):1217-38.
24. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018;4(12):1721-8.
25. Heinzerling L, Ott PA, Hodi FS, Husain AN, Tajmir-Riahi A, Tawbi H, et al. Cardiotoxicity associated with CTLA4 and PD1 blocking immunotherapy. *J Immunother Cancer.* 2016;4:50.
26. Varricchi G, Galdiero MR, Marone G, Criscuolo G, Triassi M, Bonaduce D, et al. Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors. *ESMO Open.* 2017;2(4):e000247.
27. Wang DY, Okoye GD, Neilan TG, Johnson DB, Moslehi JJ. Cardiovascular Toxicities Associated with Cancer Immunotherapies. *Curr Cardiol Rep.* 2017;19(3):21.
28. Nannini S, Koshenkova L, Baloglu S, Chaussemy D, Noël G, Schott R. Immune-related aseptic meningitis and strategies to manage immune checkpoint inhibitor therapy: a systematic review. *J Neurooncol.* 2022;157(3):533-50.
29. Thouvenin L, Olivier T, Banna G, Addeo A, Friedlaender A. Immune checkpoint inhibitor-induced aseptic meningitis and encephalitis: a case-series and

- narrative review. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. 2021;12:204209862110047.
30. Bier G, Klumpp B, Roder C, Garbe C, Preibsch H, Ernemann U, et al. Meningeal enhancement depicted by magnetic resonance imaging in tumor patients: neoplastic meningitis or therapy-related enhancement? *Neuroradiology*. 2019;61(7):775-82.
 31. Touat M, Talmasov D, Ricard D, Psimaras D. Neurological toxicities associated with immune-checkpoint inhibitors. *Current Opinion in Neurology*. 2017;30(6):659-68.
 32. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *JCO*. 2018;36(17):1714-68.
 33. Bertaglia V, Morelli AM, Solinas C, Aiello MM, Manunta S, Denaro N, et al. Infections in lung cancer patients undergoing immunotherapy and targeted therapy: An overview on the current scenario. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2023;184:103954.
 34. Fujita K, Terashima T, Mio T. Anti-PD1 Antibody Treatment and the Development of Acute Pulmonary Tuberculosis. *Journal of Thoracic Oncology*. 2016;11(12):2238-40.
 35. Fujita K, Kim YH, Kanai O, Yoshida H, Mio T, Hirai T. Emerging concerns of infectious diseases in lung cancer patients receiving immune checkpoint inhibitor therapy. *Respiratory Medicine*. 2019;146:66-70.
 36. Maschmeyer G, Helweg-Larsen J, Pagano L, Robin C, Cordonnier C, Schellongowski P. ECIL guidelines for treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected haematology patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2016;71(9):2405-13.
 37. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, Zurawski B, Kim SW, Carcereny Costa E, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(21):2020-31.
 38. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016;387(10027):1540-50.
 39. Schwarz M, Kocher F, Niedersuess-Beke D, Rudzki J, Hochmair M, Widmann G, et al. Immunosuppression for Immune Checkpoint-related Toxicity Can Cause *Pneumocystis Jirovecii* Pneumonia (PJP) in Non-small-cell Lung Cancer (NSCLC): A Report of 2 Cases. *Clinical Lung Cancer*. 2019;20(3):e247-50.
 40. Sadek M, Loizidou A, Drowart A, Van Den Wijngaert S, Gomez-Galdon M, Aspeslagh S. *Pneumocystis Infection in Two Patients Treated with Both Immune Checkpoint Inhibitor and Corticoids*. *Journal of Immunotherapy and Precision Oncology*. 2020;3(1):27-30.
 41. Johncilla M, Misdragi J, Pratt DS, Agoston AT, Lauwers GY, Srivastava A, et al. Ipilimumab-associated Hepatitis: Clinicopathologic Characterization in a Series of 11 Cases. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(8):1075-84.
 42. Lute KD, May KF, Lu P, Zhang H, Kocak E, Mosinger B, et al. Human CTLA4 knock-in mice unravel the quantitative link between tumor immunity and autoimmunity induced by anti-CTLA-4 antibodies. *Blood*. 2005;106(9):3127-33.
 43. Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, Ralto KM, Hoenig MP, Brahmer JR, et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int*. 2016;90(3):638-47.
 44. Petrelli F, Ardito R, Borgonovo K, Lonati V, Cabiddu M, Ghilardi M, et al. Haematological toxicities with immunotherapy in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2018;103:7-16.
 45. Healey Bird B, Nally K, Ronan K, Clarke G, Amu S, Almeida AS, et al. Cancer Immunotherapy with Immune Checkpoint Inhibitors-Biomarkers of Response and Toxicity; Current Limitations and Future Promise. *Diagnostics*. 2022;12(1):124.
 46. Conroy M, Naidoo J. Immune-related adverse events and the balancing act of immunotherapy. *Nat Commun*. 2022;13(1):392.
 47. Mazzarella L, Giugliano S, D'Amico P, Belli C, Duso BA, Rescigno M, et al. Evidence for interleukin 17 involvement in severe immune-related neuroendocrine toxicity. *European Journal of Cancer*. 2020;141:218-24.
 48. Callahan MK, Yang A, Tandon S, Xu Y, Subudhi SK, Roman RA, et al. Evaluation of serum IL-17 levels during ipilimumab therapy: Correlation with colitis. *JCO*. 2011;29(15_suppl):2505-2505.
 49. Weidhaas J, Marco N, Scheffler AW, Kalbasi A, Wilenius K, Rietdorf E, et al. Germline biomarkers predict toxicity to anti-PD1/PDL1 checkpoint therapy. *J Immunother Cancer*. 2022;10(2):e003625.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Anticuerpos biespecíficos en mieloma múltiple: un nuevo paradigma

Bispecific antibodies in multiple myeloma: a new paradigm

Virginia Abello¹, Paola Omaña¹, Jorge Daza¹

1. Unidad Funcional Clínica Leucemia, Mieloma, Linfoma, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC)

Resumen

El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad altamente heterogénea e incurable; aún con los grandes avances que ha tenido el campo en los últimos 20 años, la gran mayoría de los pacientes terminarán presentando recaídas sucesivas, con periodos libres de enfermedad cada vez más cortos. Los pacientes recaídos que han sido expuestos a agentes de los grupos de tratamiento disponibles (triple-expuestos, cuádruple-expuestos) o refractarios (MMRR), tienen opciones de tratamiento muy limitadas y un pronóstico ominoso. Los anticuerpos biespecíficos (AcBe) representan un mecanismo novedoso de acción; están diseñados para ligar al mismo tiempo un blanco en la célula tumoral y una célula T efectora citotóxica, lo que resulta en activación de esta última y muerte de la célula tumoral. En el caso del MM se han desarrollado AcBe dirigidos a nuevos blancos (BCMA, GPRC5D, CD38 y FcRH5), que han resultado en tasas de respuesta mayores al 50 % en la mayoría de los estudios, con repuestas profundas en un significativo porcentaje de los pacientes y un perfil de seguridad aceptable. Los eventos adversos (EA) más significativos son el síndrome de liberación de citoquinas (SLC), las citopenias y las infecciones; la mayoría manejables y con una baja tasa discontinuación y mortalidad relacionadas con EA. Teniendo en cuenta que la mayoría de los estudios involucran pacientes fuertemente tratados, los resultados sugieren que los AcBe se convertirán en un nuevo paradigma en el tratamiento de pacientes con MMRR. Seguramente los estudios en líneas más tempranas, en combinación con otros agentes activos cambiarán una vez más el panorama en el tratamiento del MM. La introducción de estos nuevos agentes a la práctica clínica supondrá varios retos que no se pueden dejar de mencionar. Su financiación significará una carga para

Recibido:
1 de noviembre, 2023

Aceptado:
15 de noviembre, 2023

Correspondencia:
vabello@fctic.org

DOI: 10.56050/01205498.2308

los sistemas de salud del mundo, en especial en países de recursos medios a bajos. En segundo lugar, por tratarse de tratamientos indefinidos, será un reto asegurar la adherencia. Por último, el personal de salud tendrá que familiarizarse con los EA propios de esta nueva forma de inmunoterapia. Esta revisión se enfoca en los resultados de los principales agentes de los cuales disponemos información publicada de estudios fase 2.

Palabras clave: Mieloma múltiple; Anticuerpos biespecíficos; Teclistamab; Elranatamb; Talquetamab; Livoseltamab.

Abstract

Multiple myeloma (MM) is a highly heterogeneous and incurable disease; even with the significant advances the field has made in the last 20 years, most patients will end up presenting successive relapses with increasingly shorter disease-free periods. Relapsed patients exposed to agents from the available treatment groups (triple-exposed, quadruple-exposed) or refractory (MMRR) have minimal treatment options and an ominous prognosis. Bispecific antibodies (AcBe) represent a novel mechanism of action; they are designed to bind both a tumor cell target and a cytotoxic effector T cell simultaneously, resulting in activation of the latter and tumor cell death. For MM, AcBe directed to new targets (BCMA, GPRC5D, CD38, and FcRH5) have been developed, resulting in response rates greater than 50 % in most studies, with deep responses in a significant percentage of patients and an acceptable safety profile. The most common adverse events (AEs) are cytokine release syndrome (CRS), cytopenia's, and infections; most are manageable and with a low discontinuation rate and AE-related mortality. Considering that most studies involve heavily treated patients, the results suggest that AcBe will become a new paradigm in treating patients with MM. Studies in earlier lines, in combination with other active MM agents, will probably, once again, change the landscape in the treatment of MM. Introducing these new agents into clinical practice will pose several challenges that cannot go unmentioned. Their financing will burden the world's health systems, especially in middle- to low-resource countries. Secondly, ensuring adherence will be a challenge because they are indefinite treatments. Finally, healthcare personnel must become familiar with the AEs inherent to this new form of immunotherapy. This review focuses on the results of the leading agents for which we have published information from phase 2 studies.

Keywords: Multiple myeloma; Bispecific antibodies; Teclistamab; Elranatamb; Talquetamab; Livoseltamab.

Introducción

El mieloma múltiple (MM) es la segunda neoplasia hematológica más prevalente en países de altos ingresos, con una incidencia anual de 4,5-6 casos por 1000.000 hab., representando el 1,3 % de todas las malignidades y el 15 % de las neoplasias del sistema hematopoyético. La edad promedio de diagnóstico está alrededor de la séptima a octava década de la vida y tiene una mortalidad estimada en 4,1 por 100.000 por año **(1)**. En Colombia, según información de la Cuenta de Alto Costo, para el 2020 se reportaron 480 diagnósticos nuevos de MM y 3.581 casos prevalentes, siendo la segunda neoplasia hematológica en frecuencia en el país **(2)** (**Figura 1**). Globocan por su parte, reporta para el mismo periodo 1.376 casos nuevos (1,2 % de todos los tipo de cáncer), 1,035 muertes (1,9 % de todos los tipos de cáncer) y una prevalencia en 5 años de 3,340 casos, para una proporción por 100.000 hab. de 6,56 **(3)**. Desde la introducción exitosa de los inhibidores de proteosomas (IPs) a principios de siglo, múltiples ensayos clínicos sucesivos llevaron a establecer como terapia estándar en el tratamiento del MM las combinaciones de inmunomoduladores (IMiDs), alquilantes y corticoesteroides. El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) sigue haciendo parte de la terapia inicial en quienes se consideren en condiciones para tolerarlo.

En Colombia, según información publicada por los investigadores de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO) y su registro RENEHOC, 90 % de los pacientes elegibles a TAPH y 71 % de los no elegibles son tratados en primera línea con inhibidores de proteosomas (Bortezomib), siendo el protocolo CyBORd (Ciclofosfamida, Bortezomib, Dexametasona) la combinación más frecuentemente usada en el país (33,8 %), seguido de VTD (Bortezomib, Talidomida, Dexametasona) y VD (Bortezomib, Dexametasona). Después de la inducción, los pacientes elegibles que son llevados a trasplante reciben una terapia de mantenimiento, que en cerca del 70 % de los casos se hace con Lenalidomida **(4)**. Lo que

quiere decir que la mayoría de los pacientes RR habrán sido expuestos a IMiDs e IP en la primera línea. Los anticuerpos monoclonales (AcMo) anti-CD38 (Daratumumab e isatuximab) han demostrado una importante actividad en pacientes con MM recaído/refractario (MMRR); en particular el daratumumab en diferentes combinaciones produce respuestas objetivas en más del 80 % de los casos en esta situación al ser usado temprano. Sin embargo, la mayoría terminarán recayendo aún con el uso de estos agentes **(5)**.

La mayoría de los pacientes tendrán eventualmente varias fases perceptibles de la enfermedad; con cada recaída el tiempo a la progresión se hace más corto y la profundidad de la respuesta suele ser menor; igualmente en líneas posteriores aparecen mayores toxicidades y las comorbilidades se hacen más relevantes, llevando con mayor frecuencia a la discontinuación del tratamiento **(6)**. Según información del grupo de investigadores de RENEHOC, en Colombia, hasta enero de 2021 se habían registrado en esa base de datos 949 casos de MM, de ellos 383 (40,3 %) ya habían requerido una segunda línea (310 por recaída y 73 por refractariedad), en una mediana de seguimiento de 18,5 meses. El promedio de tiempo entre el final de la primera línea y el inicio de la segunda es solo de 16,29 meses. 190 pacientes recibieron una tercera línea, en promedio 9,48 meses (DS 17,1) después de la segunda. La SLE2 (desde la segunda hasta la tercera línea) estimada a 5 años 49,9 % **(7)**. Un análisis posterior del mismo grupo, sobre 390 pacientes en primera recaída, mostró que el factor pronóstico más importante en esta población, independientemente del tipo de rescate (con o sin IP) fue la respuesta al rescate; los pacientes que lograron al menos una respuesta parcial tuvieron una SG de 79 meses en comparación con 32 meses para los pacientes no-respondedores (refractarios) ($p=0,0001$) **(8)**. Esta información describe una población de particularmente mal pronóstico, como son los pacientes refractarios (que no responden) a la primera línea y la quimioterapia de rescate.

Necesidades insatisfechas

A pesar de los avances en este campo, es evidente que se requieren terapias nuevas con mecanismos de acción diferentes, para tratar a los pacientes en fases avanzadas de la enfermedad que han fallado a los inhibidores de proteosomas (IP), inmunomoduladores (IMiDs), AcMo y quimioterapia convencional. De la tercera línea en adelante, la mayoría de los pacientes habrán estado expuestos, fallando previamente a todos los grupos de tratamiento disponibles. Los pacientes que han recibido y son resistentes o progresan tempranamente a IMiDs e IP, que además han sido expuestos a alquilantes, progresarán rápidamente con SLP y SG de tan solo 5,0 y 15,2 respectivamente meses si reciben tratamiento y una SG menor a 3 meses si no son candidatos a terapia adicional (9).

El panorama también es desalentador para quienes han recibido anticuerpos monoclonales previamente. El estudio multicéntrico, retrospectivo, MAMMOTH, demostró que los pacientes “Pentarrefractarios (refractarios a 1 AcMo+2 IP+2 IMiDs9)”, “triple-refractarios (refractario a 1 AcMo+1 IP+1 o 2 IMiDs, o 1 AcMo + 1 o 2 IP + 1 IMiDs), o “no triples refractarios”; tiene una mediana de supervivencia global (SG) de tan solo 5,6, 9,2 y 11,2 meses respectivamente (5). Hallazgos similares describe el estudio LocoMMotion, que analizó en forma prospectiva el pronóstico de 248 pacientes que habían recibido al menos 3 líneas de tratamiento, de los cuales más del 90 % había recibido AcMo antiCD38. Las respuestas a la siguiente línea no fueron profundas, solo 30 % tuvo una respuesta parcial o mejor y la duración de la misma fue muy corta (7,4 meses). La SLP fue de 4,6 meses (95 % CI, 3,9-5,6) y la SG 13,8 meses (95 % CI 10,8-17) para este grupo (10).

En el estudio ITMISE, se entrevistó a 202 hematólogos en 10 países, durante el 2020. Los participantes estimaron que solo un 55 % de pacientes triplemente expuestos (a inmunomodulador, inhibidor de proteosoma y anticuerpos monoclonales, TCE), recibirán tratamiento activo. Solo 22 % recibirán una segunda línea adicional y 4 %

una tercera (11). Las observaciones de vida real de grupos internacionales confirman las bajas tasas de respuesta a líneas adicionales de manejo, la alta heterogeneidad de tratamientos debido a la falta de una terapia estándar y el pobre pronóstico de esta población (12).

Anticuerpos biespecíficos: Mecanismo de acción

Los anticuerpos (Ac) terapéuticos ejercen su actividad mediante la unión y neutralización con moléculas extracelulares en la célula tumoral. La ventaja de estos compuestos es que hacen uniones fuertes con antígenos específicos, bloqueando vías de señalización intracelular al bloquear interacciones entre proteínas, lo cual maximiza la eficacia y la seguridad. A pesar de lo atractivo del mecanismo, muy pocas neoplasias son totalmente dependientes de una única vía de señalización, por lo tanto rara vez son capaces de curar enfermedades tan complejas como el cáncer.

Se han desarrollado dos estrategias para superar las limitaciones de los anticuerpos:

- ◆ **Anticuerpos conjugados con medicamentos:** permite la administración de un medicamento específicamente a las células cancerosas, eliminando únicamente las células que expresan el antígeno específico, mientras que evita exposición innecesaria a las células normales.
- ◆ **Anticuerpos biespecíficos (AcBe):** Los AcBe se diseñaron para unir en un solo Ac simultáneamente dos blancos, un blanco en la célula tumoral y una célula efectora citotóxica del sistema inmune (linfocitos T/natural killer) (13).

La cantidad de anticuerpos biespecíficos sigue aumentando. Un reporte del año 2020 daba cuenta de más de 100 con diferentes blancos. Se han descrito dos categorías específicas:

- ◆ **Anticuerpos biespecíficos basados en fragmentos (AcBbf),** que consisten en dos o más fragmentos de anticuerpos unidos por un co-

nectar peptídico, enlaces disulfido y/o interacciones no covalentes interdominio. En general son más pequeños, por lo tanto se eliminan más rápido y tiene mejor penetración en los tejidos.

- ◆ **Anticuerpos biespecíficos simétricos basados en Fc.** La región del fragmento cristizable (Fc) es la responsable de la función efectora del anticuerpo al unir la FcγRs y el C1q. Estos tipos de anticuerpos son más grandes y tienen vidas medias más largas, por lo que permiten dosis menos frecuentes. En el caso específico del MM, los AcBe en desarrollo en su gran mayoría son basados en Fc.

Blancos moleculares para AcBe en MM

BMCA

El antígeno de maduración del linfocito B (BCMA) o CD269 es un factor de necrosis tumoral ligado a la membrana celular miembro de una familia de receptores expresado en un pequeño subgrupo de

células B maduras normales, células plasmáticas y células de MM (**Figura 1**). El BCMA está involucrado en la proliferación de las células del linaje B, su maduración, supervivencia y en la diferenciación de las células B normales a plasmocitos. Este antígeno no está expresado en células B “naive” ni en progenitores hematopoyéticos; con muy baja expresión en general en otros tejidos (**14**). Se ha descrito una sobre-expresión de BCMA soluble durante la progresión de MGUS a MM. La expresión selectiva del BCMA en plasmablastos y plasmocitos normales, además de su sobreexpresión en plasmocitos tumorales, lo hace un nuevo blanco molecular de interés en el tratamiento del MM (**15**). Se han aprobado tres terapias dirigidas al BCMA: Belantamab mafodotin (Conjugado anticuerpo-medicamento) y dos Terapia de células T con receptores quiméricos de antígenos (CAR-T): Idecabtagen vicleucel y Ciltacabtagene autoleucel. Actualmente existen al menos ocho AcBe que tienen como blanco BMCA en diferentes fases de desarrollo (Teclistamab, Elranatamab, Pavulratamab, Pacanalotamab, Liveseltamab, RO7297089, ABBV-383, WVT078) (**14, 16**).

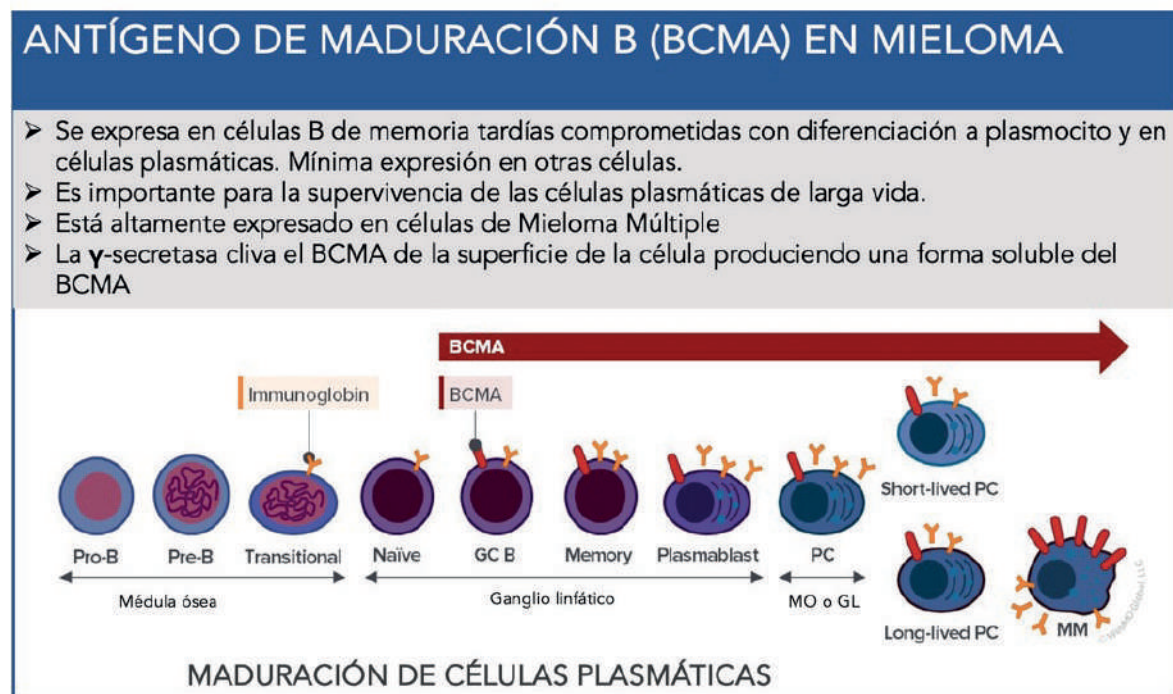


Figura 1. Antígeno de Maduración B (BCMA) en la maduración de las células plasmáticas (**17**).

CD38

El CD38 es una glicoproteína de superficie que se encuentra en células plasmáticas, y proporciones menores en células de linaje mieloide, linfóide, NK, glóbulos rojos y plaquetas. Este marcador se expresa en cantidades variables en otros tejidos no hematopoyéticos incluyendo células del músculo estriado de la vía aérea, pancreáticas, tubulares renales, corneales y del sistema neuronal. Esta expresión no hematopoyética del CD38 es la responsable de los efectos adversos de los anticuerpos antiCD38 (Daratumumab e Isatuximab) y supone un reto para el desarrollo de bispecíficos; sin embargo, al menos dos AcBe cuyo blanco es CD38 están en estudio en pacientes con MM **(18)**. Hay evidencia de la capacidad del Daratumumab para causar depleción de las células supresoras mieloides CD38 positivas y al mismo tiempo producir expansión clonal de las células T citotóxicas y ayudadoras. Esta respuesta T aumentada del daratumumab ha estimulado el estudio de la forma de combinarlo con AcBe no dirigidos a CD38 (anti-BCMA y anti-GPRC5D) **(14)**. El ISB1342 es el primer AcBe CD38/CD3, el estudio fase 1 de este compuesto está todavía realizándose **(16)**.

CPRC5D

El CPRC5D (Receptor G clase C grupo 5 miembro D) es un receptor cuya función es desconocida, que está altamente expresado en células plasmáticas de la médula ósea y en estructuras queratinizadas como el pelo, las uñas y la parte central de la lengua, pero no en otras células sanas. La sobreexpresión de CPRC5D en MM se asocia con mal pronóstico. Este blanco ha sido utilizado en el desarrollo de terapia CAR-T y es el blanco al que se dirige el talquetamab, compuesto para el cual están corriendo 4 estudios fase I y II **(14)**. Otros compuestos dirigidos al mismo blanco son el RG2634 y GPRC5D TRAB, ambos en etapas tempranas de investigación **(16)**.

FcRH5

El receptor Fc homólogo 5 se expresa únicamente en células de linaje B, desde las células pre-B hasta las células plasmáticas. Este receptor también está sobreexpresado en células de MM, por lo que lo hace un blanco atractivo, por lo tanto está en investigación. Este es el blanco del cevostamab, que está siendo explorado en un estudio fase I **(14)**.

Evidencia clínica disponible

Un sinnúmero de publicaciones se han escrito sobre el tema. Un metaanálisis publicado recientemente revisó los estudios clínicos disponibles hasta diciembre de 2022, 18 estudios (doce en fase 1, uno en fase 2, cuatro en fase 1/2 y uno en fase 3), aleatorizados o no, que reportaban desenlaces específicos en pacientes con MMRR mayores de 18 años fueron analizados. 1.283 pacientes fueron incluidos en esas publicaciones, la mediana de edad varió entre 62 y 68 años y la mediana de líneas de tratamiento fueron 2 a 6. Aunque durante el año 2023 varias publicaciones reportaron datos adicionales de algunos compuestos, este metaanálisis permite analizar en conjunto lo que se puede esperar de los AcBe en términos de eficacia y seguridad; 80 % de los pacientes en los estudios son triple-refractarios y 37 % penta-refractarios. Aunque los grupos son heterogéneos, agentes antiBCMA logran tasas de respuesta global (RG) de 25-100 %, respuesta completa (RC) de 7-38 % y muy buena remisión parcial (MBRP) de 5-92 %. Los seguimientos de todos los estudios hasta ahora son cortos. De los 18 analizados en el metaanálisis fue 1,7 a 12 meses y la duración media de la respuesta varió de 3,8 a no alcanzada a la fecha de corte. La disminución en el BCM soluble y las cadenas livianas libres, así como el aumento de la proliferación de linfocitos T fueron marcadores confiables de una buena respuesta **(16)**.

La **Tabla 1** resume los principales AcBe que han publicado resultados de estudios fase 2, su blanco molecular, y la vía y dosis de administración.

Agente	Blanco	Vía	Dosis
Teclistamab (19)	BCMAxCD3	SC	0,006 mg/kg subcutáneo (SC) día 1 0,3 mg/kg día 4 1,5 mg/kg día 7 Dosis semanales de 1,5 mg/kg hasta la progresión o muerte, desde el día 14.
Elranatamab (20)	BCMAxCD3	SC	600 mcg/kg o dosis fija de 44 mg día 1 1.000 mcg/kg o dosis fija de 76 mg semanal o cada dos semanas.
Livoseltamab (21)	BCMAxCD3	IV	50 y 200 mg semanal y después cada 2 semanas. Escalonamiento de dosis en 9 dosis.
Talquetmab (22)	GPRC5DxCD3	SC	400 mcg/kg semanal o 800 mcg/kg cada dos semanas.

Tabla 1. Principales AcBe en Mieloma Múltiple refractario/recaído.

Seguridad

Los eventos adversos más comúnmente observados con el uso de los AcBe son el síndrome de liberación de citoquinas (SLC) (17 - 82 %), la fiebre (8 - 39 %), ICANS (0 - 9 %), reacciones infusionales (24 - 48 %), infección (13 - 75 %), anemia (5 - 52 %), neutropenia (12 - 75 %), trombocitopenia (12 - 75 %), diarrea (13 - 38 %) y fatiga (8 - 44 %). Ninguno de los estudios reporta mortalidad relacionada con el tratamiento **(16)**.

manifestaciones más serias. Los grados mayores de SLC deben ser manejados con tocilizumab (8 mg/kg) o corticoides, además de las medidas de soporte para hipotensión o hipoxemia, además de reanimación con cristaloides, vasopresores y oxígeno suplementario. Las dosis de corticoides varían desde prednisona 10 mg/d para el grado 1 a 1-2 g de metilprednisolona IV para la grado IV. Para los pacientes en quienes el SLC recurre, se pueden utilizar dosis adicionales de tocilizumab, hasta 3 dosis **(24)**.

Síndrome de liberación de citoquinas (SLC)

Este ocurre por la fuerte activación de los linfocitos T citotóxicos y la consecuente liberación de citoquinas proinflamatorias, en particular la IL-6. La frecuencia reportada de esta complicación varía entre 21 y 79 % (mediana 66 %), con muy pocos casos de graves (1,3 % casos grado 3 - 4) **(Tabla 2) (23)**. El SLC grado 1 (fiebre, sin hipoxemia o hipotensión) puede ser manejado con medidas de soporte con acetaminofén, aunque algunos expertos recomiendan considerar el uso de tocilizumab para prevenir

Síndrome de neurotoxicidad mediada por asociada por células efectoras (ICANS)

El ICANS es mucho menos frecuente en los AcBe que en la terapia CAR-T, y es mucho menos frecuente que el SLC en pacientes con MMRR tratados con AcBe, con una frecuencia menor del 3 %, sin eventos graves en la gran mayoría de los casos. Sin embargo, se debe tener alta sospecha de ICANS y utilizando el índice de encefalopatía por células inmunoefectores (ICE) hacer una adecuada graduación de los síntomas. Los corticoides y la terapia de

soporte son la base del tratamiento del ICAN. Desde los primeros síntomas se debe dar profilaxis con Levetiracetam para evitar síndrome convulsivo. El manejo del ICANS grado 2 o mayor requiere uso de corticoides a dosis altas, con una disminución rápida cuando mejoran los síntomas (24).

Toxicidad hematológica

La neutropenia es reportada en la mayoría de los estudios como un evento adverso muy frecuente, esta aumenta el riesgo de infecciones serias y neutropenia febril. En pacientes con alto riesgo de infecciones se recomienda el uso de factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF) de forma profiláctica, siempre evitando su administración durante los periodos de riesgo de SLC. Las recomendaciones de uso de Teclistamab sugieren no administrar el tratamiento si hay un recuento absoluto de neutrófilos <500 o si se presenta neutropenia febril (25).

Infecciones

Los estudios clínicos que reportan el uso de AcBe en pacientes con MMRR son muy heterogéneos. Es evidente que las infecciones son uno de los efectos adversos reportados con mayor frecuencia. Estos estudios invariablemente incluyen pacientes con exposición previa a múltiples agentes, lo cual aumenta su riesgo de infecciones. La tasa de infecciones supera el 50 % en la mayoría de los reportes. Un metanálisis recientemente publicado, que analizó información de 1.666 pacientes incluidos en 16 estudios, la tasa global de infección encontró que la prevalencia de infecciones es del 56 %, de las cuales 24 % son mayores de grado 3. Las infecciones son significativamente más frecuentes en los pacientes que reciben AcBe en combinación con otros medicamentos (71 vs. 52 %) (26, 27). Son de especial interés las infecciones por *pneumocystis jirovecii*, las reactivaciones de citomegalovirus y de virus de hepatitis, todas típicas de alteración de la inmunidad mediada por linfocitos T.

En todos los pacientes se debe hacer una evaluación inicial del riesgo de infecciones, teniendo en

cuenta los factores relacionados con el paciente (edad, funcionalidad, comorbilidades, etc.), con el tratamiento, con la enfermedad (afección de la función renal, líneas previas, refractariedad, etc.) y con la historia de infecciones previas. El uso de AcBe se ha relacionado con hipogamaglobulinemia prolongada, por lo que expertos recomiendan su medición y suplementación en casos seleccionados (25, 28).

Se recomienda también administrar en todos los pacientes profilaxis con aciclovir y mantener una alta sospecha de la posibilidad de reactivación de citomegalovirus (CMV). No se recomienda monitoría con PCR para CMV o Epstein Barr, pero si tener disponible la prueba y realizarla en forma temprana en caso de sospecha clínica. En todos los pacientes se debe hacer estudio de hepatitis antes del inicio del tratamiento (25, 28). La frecuencia de neumonías por *P. jirovecii* en paciente con MMRR tratados con AcBe es de alrededor del 4 %, teniendo en cuenta la alta mortalidad de esta complicación se recomienda profilaxis para todos los pacientes.

Las recomendaciones usuales de vacunación en pacientes inmunosuprimidos deben seguirse, teniendo en consideración que las vacunas de virus vivos atenuados están contraindicadas (25, 28).

Compuestos con estudios fase 2

Esta revisión se enfoca en los AcBe de los cuales se ha reportado resultados de estudios fase 2 al menos, ya que muchos de los compuestos prometedores en investigación preclínica o en estudios fase 1 nunca llegan a la aprobación clínica.

Teclistamab

Es un anticuerpo anti-CD3/anti-BCMA que ejerce su acción antitumoral uniendo las células T CD3(+) con los plasmocitos tumorales BCMA(+), lo cual produce la activación de la célula T, seguida de muerte y lisis celular. Este medicamento fue el

Agente-Estudio	Fase	No.	MBRP	RC	SLC	Infecciones	Seguimiento
Teclistamab							
Majestic-1 (Parte 1) (29)	I/II	39	58 %	21 %	63 %	42 %	7,8 meses
MajesTEC1 (30)	I/II	165	58 %	39 %	72 %	63 %	No alcanzada
TRIMM-2 (Teclistamab+ Daratumumab) (31)	Ib	46	71 %	30 %	61 %	63 %	7,2 meses
Teclistamab+Dara+Lena (32)	Ib	32	92 %	NR	81 %	75 %	5,8 meses
Elranatamab							
MagnetisMM-1 (33)	I	55	56 %	38 %	67 %	NR	12 meses
MagnetisMM-3 (34)	II	123	56 %	35 %	56 %	69,9 %	14,7 meses
Elranatamab+Dara (35)	III	28	NR	NR	50 %	NR	
Linvoseltamab (REGN5458)							
NCT03761108(36)	I/II	167	38 %		48 %	NR	
Linker-MM1(21)	I/II						
50mg		104			53 %	59 %	4,7 meses
200mg		75			37 %	43 %	2,3 meses
Talquetamab							
MonumenTAL-1 (37)	Fase I/II	143	58 %	29 %	79 %	57 %	11 meses
Talquetamab+Dara(38)	Fase Ib	46	65 %	20 %	65 %	50 %	4 meses

Tabla 2. Principales estudios con AcBe en pacientes con MMRR.

primer AcBe aprobado por la FDA, en octubre de 2022 para pacientes con MM RR que han recibido al menos 4 líneas previas de tratamiento (39). El Teclistamab (JNJ-64007957) fue evaluado en estudios preclínicos, demostrando una potente actividad contra 4 líneas celulares, 48 de 49 muestras de médula ósea de pacientes con mieloma y 5 de 6 muestras de pacientes con leucemia de células plasmáticas. Su actividad fue estimulada por la exposición previa a Daratumumab (15). La parte 1 del estudio fase 1 de teclistamab, los niveles de BCMA soluble fueron medidos como potencial marcador tumoral y de respuesta. Se observó una disminución rápida de los niveles, durante el primer mes de tratamiento, en 40 de los 59 (68 %) pacientes en que fueron evaluados y obtuvieron al menos una respuesta parcial.

Los cambios en los niveles de BCMA soluble se relacionaron con la respuesta, variando desde una disminución de 82 % para los pacientes con respuestas completa estrictas (27 pacientes) hasta un aumento del 522 % en quienes tuvieron enfermedad estable (6 pacientes) y de 1,437 % en aquellos que progresaron (2 pacientes) (40).

Usmani reportó los resultados de la porción de fase 1 del estudio **MajesTEC-1**, se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con MM recaídos o refractarios (MMRR), que habían recibido previamente IP e IMiDs. 157 pacientes, con una mediana de 6 líneas previas de tratamiento, recibieron al menos una dosis de teclistamab; 101 (64 %) discontinuaron el tratamiento, la mayoría por progresión de

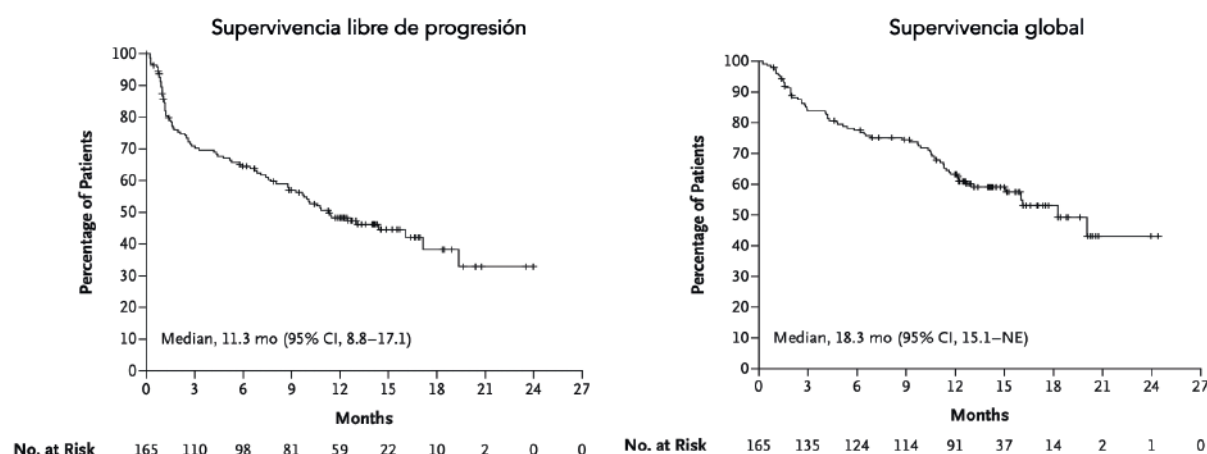


Figura 2. Supervivencia libre de progresión y global ensayo MajesTEC-1.

la enfermedad. No se alcanzó una dosis máxima tolerada, pero la dosis de 1.500 mcg/kg semanal subcutánea fue el primer nivel de dosis con exposición consistentemente sobre el establecido en un ensayo de toxicidad ex vivo. La tasa de respuesta en los 40 pacientes tratados por una mediana de 6,1 meses con la dosis escogida fue 65 %; 58 % logró MBRP y 40 % al menos RC. Las respuestas fueron duraderas y se profundizaron con el tratamiento continuo. De los 26 pacientes que respondieron, 22 (85 %) continuaban vivos y en tratamiento a la fecha de corte del reporte. De los pacientes en que se evaluó la enfermedad mínima residual, 69 % lograron una EMR negativa ($<10^5$) (30).

En un reporte más actualizado, para marzo 2022, 70 (42,4 %) todavía estaban recibiendo el medicamento, la mediana de tratamiento para ese momento era de 8,5 meses (0,2 a 24). Más de la mitad habían recibido al menos por 6 meses el medicamento (40); 104 de los 165 pacientes incluidos en este segundo análisis (63 %, 95 % IC 55,2 a 70,4), tuvieron una respuesta, de los cuales 97 (58,8 %) tuvo al menos una MBRP y 65 (39,4 %) una respuesta completa. Las respuestas en quienes respon-

dieron fueron rápidas (mediana 1,2 meses, rango 0,2 - 5,5). A pesar de tratarse de pacientes en fases tan avanzadas, 44 (26,7 %) lograron una respuesta profunda con ERM negativa (10^5). La mediana de duración de la respuesta fue 18,3 meses (IC 95 %, 14,9 a no estimable), la supervivencia libre de enfermedad (SLE) 11,3 meses (IC 95 %, 8,8 a 17,1 meses) y la supervivencia global (SG) 18,3 (IC 95 %, 15,1 a no estimable). La **Figura 2** ilustra los resultados en términos de SLE y SG.

En el análisis de subgrupos, las respuestas fueron similares en todos los pacientes, incluyendo aquellos con anormalidades citogenéticas de alto riesgo o enfermedad refractaria a todos los tipos de tratamiento disponibles; excepto quienes padecen una enfermedad extramedular o compromiso extenso en médula ósea (>60 % de células plasmáticas) (41). Para el reporte de ASCO 2023, la mediana de seguimiento ya era de 22 meses, el tiempo estimado de respuesta 24 meses y la mediana de SG 21,9 meses (16 – no alcanzada) (19).

Aunque no se han realizado estudios comparativos directos, un grupo de investigadores liderados por la Dra. María Victoria Mateos, publicó una

comparación indirecta de los datos individuales de los pacientes incluidos en el estudio MajesTEC1 con un grupo control de pacientes incluidos en los estudios para pacientes con MM en recaída o refractarios basados en Daratumumab (POLLUX3 [NCT02076009], CASTOR4 [NCT02136134], EQUULEUS5 [NCT01998971], y APOLLO6 [NCT03180736]), que fueron tratados con otro protocolo, escogido por el médico tratante después de discontinuar el tratamiento de los estudios (42). De 1.577 pacientes en los estudios de Daratumumab, fueron seleccionados como grupo control 806 pacientes que habían recibido 3 o más líneas de tratamiento. Las tasas de RG o $\geq$ MBRP fueron significativamente mejores con teclistamab que con el tratamiento elegido por los investigadores (62,7 *vs* 28 % y 58,7 *vs* 11,2 %, respectivamente). La SG, SLP y el tiempo al siguiente tratamiento (TST) también fueron significativamente superiores (18,2 *vs* 12 meses, 10 *vs* 6 meses y no alcanzada *vs* 4 meses respectivamente). Al menos dos estudios más de diseño similar, mostraron que teclistamab es superior para todos los desenlaces estudiados a las terapias disponibles para un paciente triplemente expuesto refractario o en recaída (43, 44).

La terapia estándar en MM ha sido desde hace muchos años basada en combinaciones de compuestos con diferentes mecanismos de acción, teniendo en cuenta el buen perfil de seguridad que han demostrado estos agentes, es lógico que el siguiente paso sea utilizarlos en combinación, ya que los estudios pivotaes de los medicamentos que usamos hoy en día han mostrado el beneficio de la adición de un tercer agente en términos de supervivencia global. Varios ensayos que buscan probar este principio están en marcha.

En el ensayo **TRIMM-2** se combinó teclistamab con daratumumab en pacientes con MMRR. Su uso conjunto demostró estimular las células T CD38+/CD8+T y las citoquinas proinflamatorias, lo cual sugiere un efecto sinérgico de los dos medicamentos. Los reportes del ensayo clínico han demostrado que el uso conjunto es seguro y bien tolerado en pacientes que han recibido muchas líneas de tratamiento pre-

vio, con una tasa de RG alta (74 - 100 %). Aunque es un grupo pequeño de pacientes y el seguimiento es corto (7,2 meses), las tasas de respuesta son prometedoras, especialmente teniendo en cuenta que la mediana de tratamientos previos fue de 6 (74 % triplemente expuestos, 63 % penta-expuestos y 15 % expuestos previamente a terapias anti-BCMA). La frecuencia de eventos adversos es similar a lo observado en otros estudios, sin haber identificado ninguna toxicidad limitante; 44 % de los pacientes tuvieron infecciones, se presentaron 4 muertes de las cuales ninguna fue relacionada con el tratamiento (31).

Otro estudio fase Ib combinó teclistamab-daratumumab-lenalidomida (25mg), iniciando el teclistamab en dosis escalonadas (aumento semanal de 0,72 o 1,5 mg/kg). Con una mediana de seguimiento corto de 4,17 meses, la respuesta global fue del 81 % (32).

El estudio **MajestTEC-3** es un estudio fase 3 se diseñó para evaluar la eficacia y seguridad de teclistamab+daratumumab *vs* la elección del investigador entre dara-poma-dexa (DPd) o dara-bortezomib-dexa (DVd) en pacientes con MMRR, que han recibido 1 a 3 líneas previas, y se espera que confirme el beneficio de teclistamab-dara sobre otras terapias para pacientes en recaída.

Efectos adversos

En el estudio fase 1 MajesTEC1 100 % de los 157 pacientes tuvo algún efecto adverso, de ellos 85 % fueron grado 3-4, siendo los más frecuentes los hematológicos que se presentaron hasta 60 % de ellos. Como es de esperarse en este tipo de tratamientos, el síndrome de liberación de citoquinas fue frecuente (57 %) pero en ningún caso se presentó en grados 3-4. A la dosis de 1,500 mcg/kg, los EA grado 3 - 4 no hematológicos fueron inusuales (30).

En el estudio fase 1/2 MajesTEC1 reportado por el Dr. Moreau y cols. en junio de 2022, todos los pacientes tuvieron eventos adversos, en 156 (94,5 %) fueron grado 3 o 4. Más del 60 % de los pacientes tuvieron ajustes de dosis o se dejaron de recibir dosis por EA. Dos pacientes discontinuaron por

eventos adversos. Los EA más frecuentes y relevantes fueron los hematológicos, seguidos de las infecciones y el síndrome de liberación de citoquinas. 24 pacientes presentaron eventos neurotóxicos, incluyendo un paciente que convulsionó. En total 68 (41,2 %) murieron, la mayoría por progresión; 19 pacientes murieron por eventos adversos, incluyendo 12 por COVID-19 (19).

Elranatamab

Es un AcBe cuyos blancos son el BCMA y el CD3, activando y dirigiendo los linfocitos T citotóxicos contra los plasmocitos tumorales. En el estudio fase I (MagnetisMM-1), que todavía está en curso, 55 pacientes que habían recibido en promedio 5 líneas previas, recibieron el agente en monoterapia. 67 % de los pacientes presentaron SLC, todos grados 1 o 2. La tasa de respuesta global fue del 64 %, de las cuales 56 % fueron MBRP o más. El anticuerpo fue efectivo incluso en pacientes que ya habían recibido otra terapia antiBCMA. La mediana de duración de la respuesta estimada fue 17,1 meses (20).

El estudio fase 2 (MagnetisMM-3) incluyó 187 pacientes que habían recibido o no terapias antiBCMA previamente (Grupo B n=64 y grupo A=123 respectivamente). De los pacientes del grupo A el promedio de líneas previas fue de 5, el 76,4 % tenía al menos y factor de mal pronóstico y 96,7 % eran triple-refractarios. El tiempo medio de tratamiento fue 5,6 meses (0,03-24,4 meses), la causa más frecuente de discontinuación fue progresión (41,5 %) y a marzo de 2023 33,3 % de los pacientes continuaban en tratamiento. Con una mediana de seguimiento de 14,7 meses, 56,1 % de los pacientes lograron al menos una MVRP. De los pacientes que lograron remisión completa (35 %) 89,7 % logró ERM negativa. La probabilidad estimada de mantener la respuesta a los 15 meses fue 71,5 %. La SG estimada a los 15 meses fue de 56,7 %; para los pacientes que lograron al menos respuesta completa 89,5 % (45).

El estudio fase 3, MagnetisMM-5, evaluó la seguridad del medicamento en combinación con daratu-

mumab. Elranatamab se administró como un régimen de inducción en la primera semana, seguido de una dosis semanal por los primeros 6 ciclos y una dosis cada dos semanas desde el séptimo ciclo. La tasa de SLC fue del 50 % (35).

Eventos adversos

Todos los pacientes reportaron eventos adversos, de ellos 87 (70,7 %) fueron grado 3-4; 28,5 % tuvieron que reducir la dosis por EA y 77,2 % tuvieron interrupciones; 55 (44,7 %) pacientes murieron, la mayoría por progresión de la enfermedad (30,1 %, n=37); 8 pacientes murieron por complicaciones infecciosas. El estudio estaba corriendo durante la pandemia por SARS-Cov-2, como es de esperarse las infecciones por este virus fueron un problema importante en la población del estudio, 59 % presentaron complicaciones relacionadas con COVID-19, de las cuales 15,4 % fueron grado 3-4. La toxicidad hematológica más frecuente fue neutropenia (grado 3 - 4: 48,8 %), seguida de anemia (grado 3 - 4: 37,4 %). La mayoría de los pacientes que tuvieron suspensiones por EA hematológicos o infecciosos pudieron reiniciar exitosamente el tratamiento, 56,3 % de los pacientes presentó un SLC, ninguno de ellos mayor de grado 2, la gran mayoría ocurrió durante las primeras 4 dosis (98,8 %). 22,7 % de pacientes usaron Tocilizumab; 3,4 % de los pacientes presentó ICANS. La incidencia de disfunción motora y neuropatía sensitiva fue del 17,1 % y 13,8 % respectivamente (34).

Liveseltamab

El liveseltamab también tiene como blanco el BCMA y CD3. En el estudio fase 1, 167 pacientes fueron tratados con un esquema escalonado para disminuir el riesgo de SLC. La tasa de RG fue 52 %, con una RC de 38 %, los pacientes tratados con 200 mg o más tuvieron mejores tasas de respuesta (75 %) (46).

El estudio fase 1/2 LINKER-MM1 buscaba establecer la dosis óptima del compuesto. 252 pacientes con MMRR que habían recibido en promedio 5 (rango

1-16) líneas de terapia previas habían sido incluidos. Aunque el reporte inicial tiene un seguimiento muy corto, la tasa de respuesta global estuvo alrededor del 60 % con una probabilidad de mantener la respuesta 6 meses de casi 90 %. El perfil de seguridad parece ser similar a lo reportado previamente para este tipo de medicamentos, con una tasa de SLC grado 3 únicamente del 1 % e ICANS grado 3 o más en 2 %. 26 % de los pacientes tuvieron un EA infeccioso grave. La dosis de 200 mg demostró ser más efectiva e igualmente segura que la de 50 mg, por lo tanto será utilizada en estudios posteriores (21).

Talquetamab

Es un AcBe IgG4 antiGPRC5D/CD3 primero en su clase. En el estudio TRIMM-2 se combinó talquetamab con daratumumab, en pacientes que habían recibido en promedio 5 líneas previas (rango 2-16), 37 % de los cuales habían recibido productos anti-BCMA. Casi 65 % de los 34 pacientes reportados tuvieron al menos muy buena remisión parcial; 96 % de los pacientes tuvo al menos un EA. La frecuencia de SLC fue del 65 %, todos grados 1-2; los EA hematológicos graves se presentaron en 20 % de los pacientes y las infecciones grados 3-4 se presentaron en 13 % de los casos; 2 pacientes presentaron ICANS, los dos grado 1 (47).

Los estudios MonumenTAL-3 y MonumenTAL-5 en los que se comparará el uso talquetamab en combinación con daratumumab y pomalidomida con daratumumab-pomalidomida en pacientes con MMRR, y talquetamab *vs.* belantamab-mafodotin en pacientes con MMRR permitirá definir el papel del medicamento en comparación con otras opciones.

Conclusiones

A pesar de los múltiples tratamientos novedosos que han cambiado la historia del MM en los últimos 15 años, esta continúa siendo una enfermedad incurable. Sin embargo, cada vez los pacientes sobreviven más tiempo, resultando en recaídas más resistentes y

atípicas. En este escenario el rescate en estos casos se hace cada vez más difícil y el pronóstico es reservado. Los anticuerpos biespecíficos y otras terapias dirigidas a la activación específica de linfocitos T pueden convertirse en una forma novedosa de superar la resistencia en pacientes que han agotado otras líneas de tratamiento. Los estudios publicados revelan que los AcBe tienen un excelente potencial en pacientes con MMRR avanzado, si se tiene en cuenta que los pacientes incluidos en los estudios estaban en una fase muy avanzada de la enfermedad, donde se han agotado todas las posibilidades de tratamiento y la gran mayoría de ellos eran triple-refractarios. A pesar del mal pronóstico conocido de esta situación, algunos AcBe reportan respuestas globales hasta del 100 % cuando se usan en combinación con daratumumab, con respuestas completas que varían entre 7 y 63 %, tasas de negativización de la enfermedad residual hasta del 30 % y duraciones de respuesta de más de un año en algunos casos. Los seguimientos son cortos por ahora, por lo cual se requiere prudencia en la interpretación de la información disponible; sin embargo, es evidente que los AcBe tienen un comportamiento diferente que impacta los desenlaces. Teniendo en cuenta el envejecimiento del linfocito T y la disminución de su función durante el tratamiento con MM, seguramente los resultados mejorarán con su uso más temprano. Además, ya algunos estudios han mostrado que es segura la combinación con otros agentes, en especial con daratumumab; incluso la combinación en tripleta de teclistamab con inmunomodulador demostró ser segura y muy eficaz.

Las comparaciones indirectas, realizadas por tres grupos de investigadores, específicamente para pacientes tratados con teclistamab, mostraron que, al comparar esta terapia con las alternativas escogidas por los médicos tratantes en situaciones similares, el AcBe resultó significativamente más eficaz. Esta situación eventualmente será evaluada con los demás medicamentos de esta clase y seguramente los resultados serán similares, ya que las tasas de respuesta son francamente superiores, lo que ha sido reportado previamente.

Los resultados se comparan favorablemente con otras terapias en estudio en otras latitudes de muy alto costo, que por el momento no están disponibles en Colombia a corto plazo, como la terapia CAR-T. En comparación con esta, los AcBe tienen la ventaja de la disponibilidad inmediata, con más fácil administración, y disponibilidad en un mayor número de centros que no cumplen con todos los requisitos y no pueden organizar toda la logística que requiere una terapia celular, haciendo el tratamiento más accesible a un número mayor de pacientes. Se debe tener en cuenta que en el caso de los AcBe se trata de tratamientos por ahora diseñados para ser recibidos hasta la progresión, mientras que la terapia CAR-T es una infusión única administrada después de una terapia de condicionamiento. El uso de las dos terapias implicará un reto en término de costos para los sistemas de salud del mundo; en el caso de los AcBe será un reto enorme para los equipos médicos garantizar la adherencia de los pacientes a un tratamiento de uso prolongado. Se requiere todavía mucha más información y experiencia con el manejo de estos agentes novedosos para definir el paciente, el momento y la secuencia en que deban ser utilizados.

Por otra parte, los pacientes con MM sometidos a tratamientos con AcBe presentarán reacciones adversas muy típicas que el clínico debe aprender a reconocer tempranamente. Se debe evaluar el riesgo de infección individual de cada paciente, monitorizar atentamente la evolución clínica para hacer detección temprana, instituir una política de profilaxis antimicrobiana apropiada a las condiciones de cada centro, y medir y reponer de forma rutinaria inmunoglobulinas. Se han publicado en los últimos dos años varias recomendaciones de expertos que los clínicos debemos revisar atentamente y adoptar al momento de considerar el uso de alguno de estos agentes (25, 28).

Referencias

1. Das S, Juliana N, Yazit NAA, Azmani S, Abu IF. *Multiple Myeloma: Challenges Encountered and Future Options for Better Treatment*. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3).
2. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo CdACC. *Situación del cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia 2020*. 2021.
3. Cancer IAfRi. *Globocan Colombia 2020*. [Internet]. Organización Mundial de la Salud [Consultado junio 1 de 2023]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/170-colombia-fact-sheets.pdf>.
4. Abello V, Mantilla WA, Idrobo H, Sossa CL, Salazar LA, Pena A, et al. *Real-World Evidence of Epidemiology and Clinical Outcomes in Multiple Myeloma, Findings from the Registry of Hemato-Oncologic Malignancies in Colombia, Observational Study*. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022;22(6):e405-e13.
5. Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, Gahvari ZJ, McGehee E, Jagosky MH, et al. *Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy*. *Leukemia*. 2019;33(9):2266-75.
6. Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, et al. *Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice*. *Br J Haematol*. 2016;175(2):252-64.
7. Abello V, Sossa C, Mantilla W, Idrobo H, Quintero G. *Mieloma Múltiple Recaído Refractario en Colombia: Reporte de los Investigadores de RENEHOC-ACHO*. Congreso Nacional de Investigación ACHO2021.
8. Martinez-Cordero H, Abello V, Mantilla Duran WA, Gomez R, Reyes J, Idrobo H, et al. *Outcomes after First Rescue Treatment in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma in Colombia*. *Blood*. 2021;138(Supplement 1):4745.
9. Kumar SK, Dimopoulos MA, Kastritis E, Terpos E, Nahi H, Goldschmidt H, et al. *Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMWG study*. *Leukemia*. 2017;31(11):2443-8.
10. Mateos MV, Weisel K, De Stefano V, Goldschmidt H, Delforge M, Mohty M, et al. *LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma*. *Leukemia*. 2022;36(5):1371-6.
11. Dhanasiri S, Hollier-Hann G, Stothard C, Dhanda DS, Davies FE, Rodriguez-Otero P. *Treatment Patterns and Outcomes in Triple-Class Exposed Patients*

With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: Findings From the Multinational ITEMISE Study. *Clin Ther*. 2021;43(11):1983-96.e3.

12. Morè S, Corvatta L, Manieri MV, Olivieri A, Offidani M. Real-world assessment of treatment patterns and outcomes in patients with relapsed-refractory multiple myeloma in an Italian haematological tertiary care centre. *Br J Haematol*. 2023;201(3):432-42.
13. Shim H. Bispecific Antibodies and Antibody-Drug Conjugates for Cancer Therapy: Technological Considerations. *Biomolecules*. 2020;10(3).
14. Lancman G, Sastow DL, Cho HJ, Jagannath S, Madhuri D, Parekh SS, et al. Bispecific Antibodies in Multiple Myeloma: Present and Future. *Blood Cancer Discov*. 2021;2(5):423-33.
15. Frerichs KA, Broekmans MEC, Marin Soto JA, van Kessel B, Heymans MW, Holthof LC, et al. Preclinical Activity of JNJ-7957, a Novel BCMA $\times$ CD3 Bispecific Antibody for the Treatment of Multiple Myeloma, Is Potentiated by Daratumumab. *Clin Cancer Res*. 2020;26(9):2203-15.
16. Khanam R, Ashruf OS, Waqar SHB, Shah Z, Batool S, Mehreen R, et al. The Role of Bispecific Antibodies in Relapsed Refractory Multiple Myeloma: A Systematic Review. *Antibodies (Basel)*. 2023;12(2).
17. Cho SF, Anderson KC, Tai YT. Targeting B Cell Maturation Antigen (BCMA) in Multiple Myeloma: Potential Uses of BCMA-Based Immunotherapy. *Front Immunol*. 2018;9:1821.
18. Fuller R, Moshier E, Jacobs SE, Tremblay D, Lancman G, Coltoff A, et al. Practicing Antimicrobial Stewardship: De-Escalating Antibiotics in Patients With Acute Myeloid Leukemia and Neutropenic Fever. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(5):ofaa138.
19. Moreau P GA, Bhutani M OA, Nooka AK MT, Rosiñol L, Mateos M-V, Bahlis NJ, et al. Long-term follow-up from MajesTEC-1 of teclistamab, a B-cell maturation antigen (BCMA) $\times$ CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *J Clin Oncol*. 2023;41:8011.
20. Raje N. Elranatamab, a BCMA Targeted T-Cell Engaging Bispecific Antibody, Induces Durable Clinical and Molecular Responses for Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Blood*. 2022;120:388-90.
21. Lee H, Bumma N, Ryan Richter J, Dhodapkar M, Hoffman J, Jagannath S. Linker-MM1 study: Livonseltamab (REGN5458) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma 2023; 41(16).
22. Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, Oriol A, van de Donk NWCJ, Rodríguez-Otero P, et al. Talquetamab, a T-Cell-Redirecting GPRC5D Bispecific Antibody for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2022;387(24):2232-44.
23. Swan D, Murphy P, Glavey S, Quinn J. Bispecific Antibodies in Multiple Myeloma: Opportunities to Enhance Efficacy and Improve Safety. *Cancers (Basel)*. 2023;15(6).
24. Pan D, Richter J. Teclistamab for Multiple Myeloma: Clinical Insights and Practical Considerations for a First-in-Class Bispecific Antibody. *Cancer Manag Res*. 2023;15:741-51.
25. Raje N, Anderson K, Einsele H, Efebera Y, Gay F, Hammond SP, et al. Monitoring, prophylaxis, and treatment of infections in patients with MM receiving bispecific antibody therapy: consensus recommendations from an expert panel. *Blood Cancer J*. 2023;13(1):116.
26. Noori M, Yazdanpanah N, Rezaei N. Safety and efficacy of T-cell-redirecting bispecific antibodies for patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Cell Int*. 2023;23(1):193.
27. Reynolds G, Cliff ERS, Mohyuddin GR, Popat R, Midha S, Liet Hing MN, et al. Infections following bispecific antibodies in myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv*. 2023;7(19):5898-903.
28. Raje NS, Anaissie E, Kumar SK, Lonial S, Martin T, Gertz MA, et al. Consensus guidelines and recommendations for infection prevention in multiple myeloma: a report from the International Myeloma Working Group. *Lancet Haematol*. 2022;9(2):e143-e61.
29. Popat M, Usmani S, Garfall A, van de Donk N, Nahi H, San-Miguel J, et al. Updated results from MajesTEC-1: phase 1/2 study of teclistamab, a B-cell maturation antigen $\times$ CD3 bispecific antibody, in relapsed/refractory multiple myeloma Oral presentation presented at: 63rd American Society of Hematology (ASH) Meeting & Exposition; December 11-14, 2021. 2021.
30. Usmani SZ, Garfall AL, van de Donk NWCJ, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, et al. Teclistamab, a B-cell maturation antigen $\times$ CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 study. *Lancet*. 2021;398(10301):665-74.
31. Rodríguez Otero PdS, Anita Niels, Donna Reece Van de Donk, Wcj Chari, Ajai Krishnan, Amrita Martin, Thomas Mateos, et al. Teclistamab in combination with daratumumab, a novel, immunotherapy-based approach for the treatment of relapsed/refractory Multiple Myeloma: updated phase 1B results. *HemaSphere*. 2022(6):89-90.

32. Searle E, Quach H, Wong SW, Costa LJ, Hulin C, Andrew S. Teclistamab in Combination with Subcutaneous Daratumumab and Lenalidomide in Patients with Multiple Myeloma: Results from One Cohort of MajesTEC-2, a Phase 1b, Multicohort Study. *Blood*. 2022;140.
33. Raje N, Bahlis NJ, Bhagirathbhai Dholaria C, Lesokhin AM. Elranatamab, a BCMA Targeted T-Cell Engaging Bispecific Antibody, Induces Durable Clinical and Molecular Responses for Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Blood*. 2022;140:380-90.
34. Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, Bahlis NJ, Miles Prince H, Niesvizky R, et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nat Med*. 2023;29(9):2259-67.
35. Grosicki S, Mellqvist U-H, Pruchniewski L, Crafoord J, Koh Y. Elranatamab in Combination with Daratumumab for Patients (pts) with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Results from the Phase 3 MagnetisMM-5 Study Safety Lead-in Cohort. *Blood*. 2022;140:4407-8.
36. Bumma N, Richter J, Brayer J, Zonder JA, Dhodapkar M, Shah MR, et al. Updated Safety and Efficacy of REGN5458, a BCMAxCD3 Bispecific Antibody, Treatment for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Phase 1/2 First-in-Human Study. *Blood* 2022;140(Supplement 1):10140-10141. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-159969>.
37. Chari A, Touzeau C, Schinke C, Minnema MC, Berdeja J, Oriol A, et al. Talquetamab, a G Protein-Coupled Receptor Family C Group 5 Member D x CD3 Bispecific Antibody, in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Phase 1/2 Results from MonumenTAL-1. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):384-387. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-159707>.
38. van de Donk NWB, N. Mateos, M.-V. Weisel, K. Dholaria, B. Garfall, A. L. Goldschmidt, H. Martin, et al. S183: Novel combination immunotherapy for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: Updated phase 1b results for talquetamab (a GPRC5D x CD3 bispecific antibody) in combination with daratumumab. *HemaSphere*. 2022;6:24-5.
39. Tanenbaum B, Miett T, Patel SA. The emerging therapeutic landscape of relapsed/refractory multiple myeloma. *Ann Hematol*. 2023;102(1):1-11.
40. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2022.
41. Touzeau C, A Cyrille A, Moreau P, Perrot A, Garfall AL. Efficacy and safety of teclistamab (tec), a B-cell maturation antigen (BCMA) x CD3 bispecific antibody, in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) after exposure to other BCMA-targeted agents. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40:8013.
42. Mateos MV, Chari A, Usmani S, Moreau P. Indirect treatment (tx) comparison of teclistamab (tec) in MajesTEC-1 versus physician's choice of therapy in the long-term follow-up of the CASTOR, POLLUX, EQUULEUS, and APOLLO trials in patients (pts) with triple-class exposed (TCE), relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(16_Suppl 8034).
43. de Donk N, Moreau P, Delforge M, Mateos MV. Comparative efficacy of teclistamab (tec) versus current treatments (tx) in real-world clinical practice in the prospective LocoMMotion study in patients (pts) with triple-class exposed (TCE) relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(16_suppl): 8016.
44. Amrita Y. Krishnan, Nooka AK, Chari A, Garfall AL, Martin TG, Nair S, et al. Comparative effectiveness of teclistamab versus real-world treatments for patients with triple-class exposed (TCE), relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40, no.16_suppl (June 01, 2022):8036.
45. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, Jakubowiak A, Agha M, Cohen AD, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet*. 2021;398(10297):314-24.
46. Raab MS, Cohen YC, Schjesvold F, Aardalen K, De Vita S. P937: PRECLINICAL DISCOVERY AND EARLY FINDINGS FROM THE PHASE 1, DOSE-ESCALATION STUDY OF WVT078, A BCMA-CD3 BISPECIFIC ANTIBODY, IN PATIENTS WITH R/R MULTIPLE MYELOMA. *HemaSphere*. 2022;6(Suppl):827-828. DOI: 10.1097/01.HS9.0000846616.21003.5d.47. Mateos M-VW, K. Dholaria, B. Garfall, A. L. Goldschmidt, H. Martin, T. G. Morillo, D. et al. Relapsed/refractory multiple myeloma: updated phase 1b results for talquetamab (a GPRC5D x CD3 bispecific antibody) in combination with daratumumab. *HemaSphere*. 2022;6:84-5.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Avances en el manejo del cáncer de riñón, vejiga y próstata

Advances in the management of kidney, bladder, and prostate cancer

Leonardo Rojas¹, Jairo Zuluaga¹, Carlos Vargas²

1. Unidad Funcional Clínica Urología Oncológica, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer (CTIC) Luis Carlos Sarmiento Angulo, Bogotá, Colombia.
2. Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada al Cáncer (FICMAC), Bogotá, Colombia.

Resumen

Los tumores genitourinarios son diversos en su cuadro clínico, prevalencia y mortalidad. Ha habido avances significativos en el tratamiento de estos tumores con combinaciones conocidas (p. ej. inhibidores del punto de control inmunitario, inhibidores de la tirosina quinasa), y también con fármacos más nuevos (p. ej. anti-TIGIT, anti-LAG3, belzutifan, enfortumab vedotin y sacituzumab govitecan) y nuevas combinaciones. Han surgido datos sólidos sobre el papel de la inmunoterapia en el carcinoma de células renales y en el cáncer de vejiga y cómo superar la resistencia. Datos recientes aclararon el papel de la intensificación de la terapia de primera línea en el cáncer de próstata sensible a la castración metastásico, específicamente para aquellos con enfermedad de alto volumen. También hay evidencia creciente para el uso de la terapia con radioligandos, con un perfil de seguridad más amplio que inspira nuevas combinaciones de investigación.

Palabras clave: Cáncer de próstata; Carcinoma de células renales; Cáncer urotelial; Anticuerpos conjugados con medicamentos; Cáncer de vejiga; Oncología genitourinaria; Inmunoterapia; Terapia radioligando.

Recibido:
Noviembre 1, 2023

Aceptado:
Noviembre 15, 2023

Correspondencia:
lrojas@fctic.org

DOI: 10.56050/01205498.2309

Abstract

Genitourinary cancers are diverse in their clinical picture, prevalence, and mortality. There have been significant advances in the treatment of those cancers with known combinations (eg, immune checkpoint inhibitors, tyrosine kinase inhibitors), but also with newer drugs (e.g., anti-TIG-IT, anti-LAG3, belzutifan, enfortumab vedotin and sacituzumab govitecan) and newer combinatory approaches. Robust data emerged about immunotherapy' role in renal cell carcinoma and bladder cancer and how to overcome resistance. Recent data has clarified the role of intensification of front-line therapy in metastatic castrate-sensitive prostate cancer, specifically for those with high-volume disease. There is also growing evidence for the use of the radioligand therapy, with a broader safety profile that inspires new research combinations.

Keywords: Prostate cancer; Renal cell carcinoma; Urothelial cancer; Antibody drug conjugate; Bladder cancer; Genitourinary oncology; Immune therapy; Radioligand therapy.

Avances en el manejo del cáncer renal

El manejo del carcinoma de células renales (CCR) ha tenido enormes avances en las últimas dos décadas. Pasó de ser una enfermedad con pocas opciones de tratamiento más allá de la cirugía y algunas terapias complementarias con baja efectividad e importante toxicidad, a ser hoy día una patología con una amplia variedad de tratamientos que incluyen la inhibición de la vía de señalización dependiente de VEGF a través de inhibidores tirosina cinasa (VEGFR-TKIS) o terapias anti-VEGF como bevacizumab, la inhibición de la vía mTOR y los inhibidores del punto de control inmunológico (ICIs) (1). Actualmente, las combinaciones de ICIs (con otro ICI o con un VEGFR-TKI) son el estándar de tratamiento en pacientes con CCR metastásico, con una demostrada efectividad y aceptable tolerancia (2, 3).

Venciendo la resistencia la inmunoterapia

La mayoría de los pacientes con CCR desarrollan desafortunadamente resistencia a la primera línea de tratamiento basada en ICI. Algunos pacientes podrían tener beneficio de una reexposición a agentes anti-PD-1, sin embargo, la mayoría de pacientes no tendrán una respuesta duradera a esta terapia de rescate (4). Diversas alternativas han surgido buscando vencer esta resistencia a la inmunoterapia.

Algunos inhibidores nuevos de los puntos de control inmunológico están siendo probados solos o en combinación con los anti-PD1 tradicionales. Por ejemplo, MK-7684, un anticuerpo anti-TIGIT (inmunoglobulina de célula T y dominio ITIM), una proteína relacionada con la inhibición funcional directa e indirecta del linfocito T, se encuentra actualmente en estudios en pacientes con CCR en combinación con pembrolizumab (NCT02964013) (5). En este mismo escenario, otros inhibidores de señales represoras del sistema inmunológico, como terapias anti-LAG3 o an-

ti-TIM-3, han mostrado resultados promisorios en estudios tempranos (6,7). En la misma línea, el desarrollo las terapias que estimulen el sistema inmunológico están siendo probadas. Utomilumab, un anticuerpo agonista 4-1BB combinado con pembrolizumab, ha mostrado efectividad y adecuada tolerancia en estudios tempranos en pacientes con diversos tumores, incluyendo CCR (8). Otros agonistas como OX40 también han mostrado efectividad (9).

Previo a la era de las terapias dirigidas y los ICI, el tratamiento con altas dosis de IL-2 tenía efectividad en pacientes seleccionados con respuestas sostenidas a costa de una alta toxicidad que limitaba su uso (10). NKTR-214 es una forma pegilada de IL-2 que permite la activación del sistema inmunológico utilizando menores dosis de IL-2, lo que reduce la toxicidad (11). Un estudio de NKTR-214 en combinación con nivolumab en pacientes con CCR mostró tasas de respuesta objetiva (TRO) del 54% con una adecuada tolerancia (12). Actualmente se encuentra en curso con estudio fase III que compara la combinación de NKTR-214 y nivolumab contra cabozantinib o sunitinib (NCT03729245). Otras interleuquinas, como IL-12, también están en estudio con algunas limitaciones por su toxicidad (13). NHS-IL12, un medicamento que fusiona IL-12 con un anticuerpo contra complejos de histonas del DNA, ha mostrado actividad antitumoral en pacientes con CCR, tanto solo como en combinación con otros medicamentos como avelumab, con una tolerancia aceptable (14). Otros agonistas o antagonistas del sistema inmunológico distintos a citoquinas proinflamatorias también están siendo estudiados en el tratamiento del CCR refractarios a ICI o TKIS-VEGFR. X4P-001, un inhibidor de la vía CXCR4-CXCL12, en combinación con axitinib en pacientes con CCR politratados demostró una TRO hasta del 29% (15).

Una forma alternativa de vencer la resistencia a los ICI es modificar las vías metabólicas del sistema inmunológico. Los inhibidores de IDO, una enzima implicada en el catabolismo del triptófa-

no (evento que genera anergia en el linfocito T), mostraron efectividad en estudios iniciales en combinación con pembrolizumab en pacientes con CCR (16). Sin embargo, el estudio de fase III (NCT03260894) con epacadostat, un inhibidor IDO1, en combinación con pembrolizumab para pacientes con CCR fue detenido considerando los resultados negativos de esta combinación en pacientes con melanoma (17). Otros inhibidores más potentes de IDO, como el linrodostat o de acción más prolongada como KHK2455, se encuentran en desarrollo (18).

Otras vías metabólicas implicadas en las funciones del sistema inmunológico se encuentran en estudio como blancos terapéuticos. Por ejemplo, ciforadenant, un inhibidor de A2AR (un receptor de adenosina), ha mostrado efectividad antitumoral en pacientes con CCR con tasas de control de la enfermedad de hasta el 17% en monoterapia y hasta del 39% en combinación con atezolizumab (19).

La **Figura 1** representa una visión esquemática del ciclo inmune en el CCR y la **Tabla 1** algunas de las nuevas opciones de tratamiento que están en desarrollo y en qué fase del ciclo pueden ejercer su efecto.

Inmunoterapia dirigida o de precisión

De alguna manera la inmunoterapia desarrollada hasta el momento con los ICI consiste en una estrategia que “libera los frenos” del sistema inmunológico, lo cual genera una destrucción de células tumorales, pero también de células sanas, representando así una estrategia no específica (20). La inmunoterapia denominada de precisión o dirigida busca enfocar el sistema inmunológico a la destrucción de la célula tumoral exclusivamente.

Células CAR-T

Los primeros estudios con células CAR-T en CCR utilizaron para la construcción del CAR un frag-

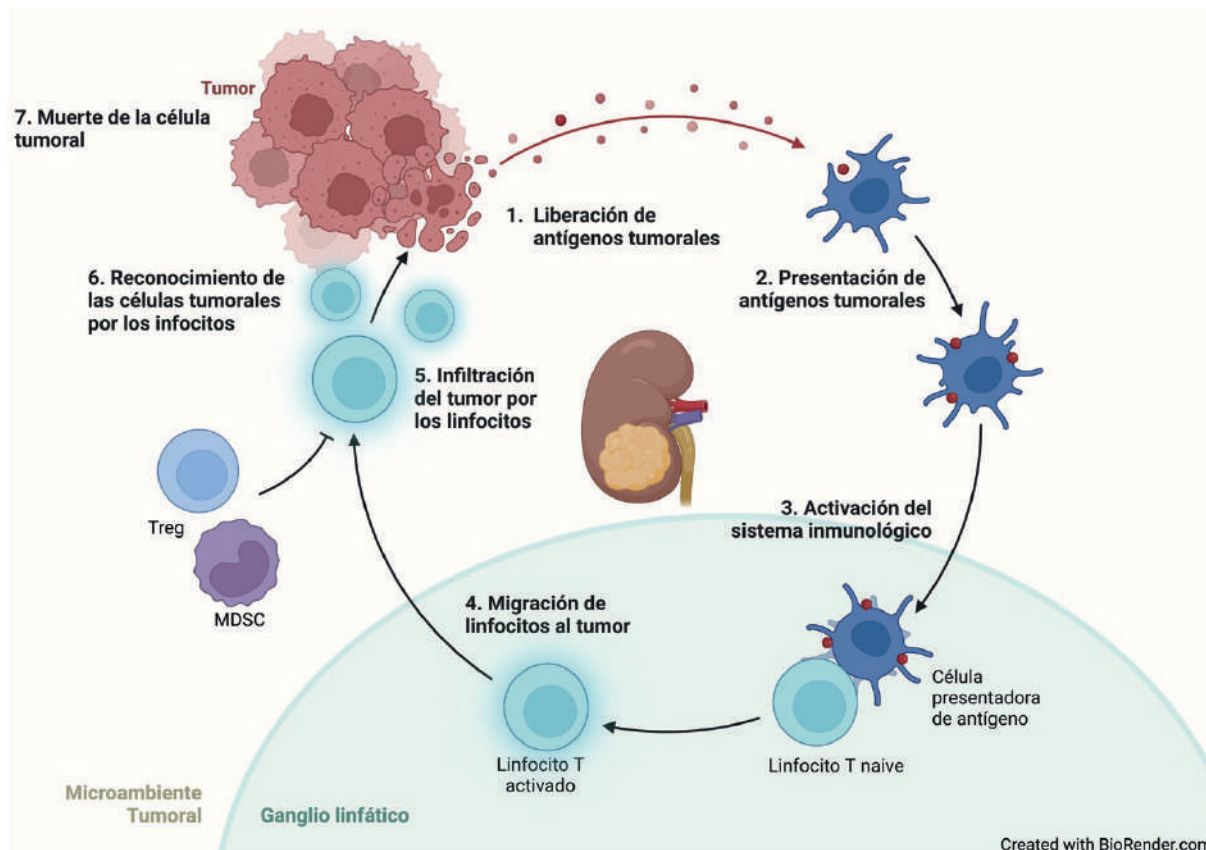


Figura 1. Inmunología del cáncer de riñón.

Treg=Linfocito T regulador; MDSC= Células supresoras mieloide-derivadas

mento de cadena variable de un anticuerpo (girentuximab) contra la anhidrasa carbónica IX (AC-IX) y lo combinaron con IL-2, estos estudios presentaron limitaciones por toxicidad, principalmente hepática, que no permitieron continuar a fases más avanzadas (21). Actualmente están en desarrollo otras CAR-T que utilizan blancos nuevos como HLA-G, dominios co-estimuladores o blancos duales como anhidrasa carbónica IX y CD70 (22,23).

Terapias basadas en anticuerpos

Girentuximab, un anticuerpo contra AC-IX, no logró demostrar efectividad como tratamiento adyuvante en un estudio fase III para pacientes

con CCR con alto riesgo de recurrencia llevados a cirugía, aunque en algunos subgrupos (pacientes con alta expresión por inmunohistoquímica de AC-IX) tuvo beneficio en supervivencia libre de enfermedad (SLE) (24). Se han desarrollado algunos anticuerpos conjugados con medicamentos (ADC) como SGN-CD70 o CDX-014 y AGS que han mostrado alguna efectividad en estudios fase I, pero en estudios más avanzados no han logrado demostrar beneficio o han tenido limitaciones de uso por toxicidad (25,26).

Terapias con células T

Las terapias con células T o linfocitos infiltrantes del tumor (TILS), los cuales son modificados

Fase del Ciclo	Medicamento	Mecanismo Acción	Referencia (NCT)
Fase 2	NEOVAX	Vacuna	NCT02950766
Fase 3	R07198457	Vacuna	NCT03289962
	Altas dosis de IL-2	Crecimiento de LT	NCT02989714
	MK-7684	Ab anti-TIGIT	NCT02964013
Fase 4	Mavorixafor	Inhibidor CXCR4	NCT02667886
Fase 5	Mavorixafor	Inhibidor CXCR4	NCT02667886
Fase 6	Altas dosis de IL-2	Crecimiento de LT	NCT02989714
	Células CAR T anti-hCD70	Reconocimiento y destrucción de células que expresen CD70	NCT02830724
Fase 7	Terapia celular con TILS	Reconocimiento de antígenos tumorales restringidos a HLA	NCT02926053
	MK-7684	Ab anti TIGIT	NCT02964013
	Utomilumab	Agonista anti-4-1BB	NCT02179918
	Ciforadenant	Inhibidor A2AR	NCT02655822
	Linrodostat	Inhibidor IDO-1	NCT03192943

Tabla 1. Fármacos en desarrollo para CCR de acuerdo a fase del ciclo inmunológico.

LT=Linfocito T; Ab= Anticuerpo; A2AR= receptor adenosine A2A; IDO1= indoleamina 2,3- dioxygenasa 1; TIGIT= T célula inmunoreceptora con inmunoglobulina y dominio; TILs=, Linfocitos T infiltrantes de tumor.

ex-vivo y luego re-infundidos al paciente, han tenido algunos avances en CCR. Estudios iniciales han mostrado algunas respuestas, aunque es un área aún en desarrollo (27). Existe un interés especial en terapias con TILS en las cuales se realizan modificaciones por ingeniería genética del TCR que reconoce antígenos específicos del CCR, como por ejemplo, HERV-E (20). Un estudio clínico fase I está evaluando actualmente la administración de células T autólogas con TCR que reconocen HERV-E en pacientes con CCR metastásico (NCT03354390). Una limitación importante de este tipo de terapias es la toxicidad, dado que resulta particularmente difícil la selección de antígenos (o epítopes) que sean exclusivos o únicos del

tumor y es frecuente que estos epítopes se expresen en células normales aún en concentraciones bajas, lo que finalmente genera daño o destrucción de estas células por los linfocitos T modificados (20).

Vacunas terapéuticas

En CCR se han desarrollado varias vacunas terapéuticas que desafortunadamente no han logrado los resultados esperados. Por ejemplo, una vacuna que contiene 10 antígenos tumorales (llamada IMA901) mostró resultados preliminares llamativos, pero en el estudio fase III (estudio IMPRINT) la combinación de esta vacuna con sunitinib no logró demostrar beneficio en supervivencia libre

de progresión (SLP) ni supervivencia global (SG) comparado con sunitinib (28). De igual forma, en el estudio fase III ADAPT rocapuldencel- T (una vacuna desarrollada a partir de RNA tumoral) en combinación con sunitinib no demostró beneficio en SLP ni SG cuando se comparó con sunitinib (29). Se ha planteado si estos resultados negativos resultan de una mala selección de los antígenos tumorales para desarrollar la vacuna o si las terapias dirigidas contra VEGFR, seleccionadas para acompañar la vacuna, pueden inhibir el cebado o 'priming' del linfocito T o la capacidad de generar linfocitos T CD8⁺ de memoria (20). Teniendo en cuenta estas experiencias, actualmente se están desarrollando estudios de combinaciones de vacunas con inmunoterapia, como ipilimumab y atezolizumab, con resultados iniciales promisorios (NCT02950766).

Biomarcadores pronósticos o predictivos

Hasta el momento no se ha logrado validar para uso regular en la práctica clínica ningún biomarcador pronóstico o predictivo que permita guiar el tratamiento en CCR (30). PDL-1 y carga mutacional tumoral (TMB, por su sigla en inglés), biomarcadores muy frecuentemente usados en otros tipos tumorales, no han demostrado en CCR una adecuada selección de pacientes que permita diferenciar, basado en sus resultados, la mejor terapia (30). Los paneles genómicos desarrollados en CCR han diferenciado aquellos pacientes que se benefician más de terapias antiangiogénicas o de inmunoterapia. No obstante, deben validarse en estudios más amplios y que incluyan combinaciones de mayor uso en la actualidad (31).

Otros biomarcadores como la evaluación del microambiente tumoral (TME), microbioma o compuestos orgánicos volátiles, presentan resultados promisorios, pero aún requieren evaluaciones más amplias y prospectivas. A este respecto, el estudio BIONIKK, el primer estudio prospectivo en biomarcación en CCR, demostró que es factible la se-

lección del tratamiento basado en perfiles del TME y transcriptómica (32).

Por ahora, la selección basada en criterios clínicos, como la escala IMDC o la presencia de componente sarcomatoide en la patología, puede ayudar al clínico a seleccionar la terapia, aunque están lejos de ser ideales y tratan de agrupar subtipos tumorales que son completamente diferentes desde la biología tumoral (30). Actualmente se desarrollan diversos estudios que combinan o complementan estos criterios tradicionales con biomarcadores basados en características moleculares o genómicas, lo cual se considera una estrategia más adecuada y podría realmente llevar a la terapia personalizada en CCR (30).

Avances en el manejo del cáncer de vejiga

El cáncer de vejiga (CV) se sitúa en el décimo lugar en cuanto a su frecuencia a nivel mundial, con más de 500.000 casos anuales y aproximadamente 213.000 muertes al año. En Colombia se registran alrededor de 1.700 casos y 600 fallecimientos anuales. (33). El CV exhibe una gran heterogeneidad tanto morfológica como molecular. A pesar de los significativos avances en la caracterización molecular y el descubrimiento de numerosos blancos moleculares potenciales, el éxito de las terapias dirigidas o específicas para el CV sigue siendo limitado (34).

El CV se clasifica en dos categorías: no musculoinvasor (CVNMI) y musculoinvasor (CVMI). A continuación se presentan algunos avances en el tratamiento de los dos espectros de esta enfermedad.

Avances en el tratamiento del cáncer de vejiga no musculoinvasor

El tratamiento para el cáncer de vejiga no musculoinvasor (CVNMI) generalmente incluye la resección transuretral del tumor, seguida frecuentemente de la aplicación de diferentes sustancias como la BCG,

con el objetivo de reducir la recurrencia o progresión de la enfermedad (35). Uno de los avances más prometedores es el desarrollo de sistemas o mecanismos que permitan una entrega más uniforme de la terapia intravesical, de manera que las células vesicales ubicadas en la luz de la vejiga sean expuestas de manera más efectiva al tratamiento. Se han desarrollado varios sistemas para la liberación intravesical de gemcitabina e hidrogeles de quimioterapia con este propósito, algunos de los cuales ya cuentan con la aprobación de la FDA (Federal Drug Administration, por su sigla en inglés) para su uso clínico (35).

Otro avance importante es el desarrollo de la terapia fotodinámica, que ha mostrado ser bien tolerada y efectiva. Actualmente se llevan a cabo estudios de fase II para evaluar su eficacia (35). Los pacientes que no responden a la terapia con BCG representan un desafío significativo, y muchos de ellos terminan sometidos a una cistectomía radical. Los ICIs son una alternativa novedosa en el manejo del CVNMI resistente a BCG. El tratamiento con pembrolizumab ha mostrado una tasa de respuesta completa del 46 % en pacientes con CVNMI refractario a BCG que no son candidatos para una cistectomía radical, actualmente está aprobado por la FDA para esta indicación (36). Se realizan diversos estudios de fase II y III que evalúan el uso de ICIs, ya sea en combinación con BCG o en casos de resistencia a esta terapia, posiblemente se conviertan en el estándar de tratamiento en el futuro, especialmente en casos de refractariedad a la BCG (35).

Cáncer de vejiga musculoinvasor

El CVMI es comúnmente tratado con quimioterapia basada en platinos. Para el caso de la enfermedad metastásica, los esquemas de quimioterapia MVAC (metrotexate, vinblastina, doxorubicina y cisplatino) o GC (gemcitabina, cisplatino/carboplatino) ofrecen una TRO del 60 al 70% y SG de 14 a 15 meses, con una SG a 5 años entre el 13 y el 15% (37). En pacientes que no responden a este tratamiento, los resultados de la quimioterapia de segunda línea, como los taxanos o la vinflunina,

son modestos, con una TRO del 5 al 29% y una mediana de SG de 6.9 meses (37). En el contexto de la enfermedad no metastásica, estos mismos esquemas se utilizan como estrategia neoadyuvante.

Hasta ahora no se ha definido un biomarcador que permita realizar una selección adecuada del paciente que se beneficiará más de la quimioterapia. Algunos biomarcadores propuestos incluyen la evaluación de la expresión de genes relacionados con la reparación del ADN. Por ejemplo, se ha observado que una baja expresión de ERCC1 o las mutaciones de ERCC2 se asocian con una mejor respuesta al cisplatino (38, 39). De manera similar, las mutaciones en genes relacionados con la reparación del ADN por recombinación homóloga (HRR), como BRCA1/2 (presentes como mutaciones somáticas en hasta el 19 % y germinales en hasta el 4 %), se asocian con una mejor respuesta a la quimioterapia (40). También se han encontrado otras mutaciones en genes relacionados con HRR, como ATM, RB1 o FANCC, que parecen tener un papel más pronóstico que predictivo (40).

El CVMI es conocido por tener un alto TMB, lo que lo convierte en un objetivo atractivo para los ICIs (35). Los ICI se consideran el estándar de tratamiento para pacientes que han mostrado una respuesta inicial a la quimioterapia, tanto como estrategia de mantenimiento, como en segunda línea después de la falla a la quimioterapia (41). También representan una alternativa para pacientes que no son elegibles para recibir terapia con platino, aunque los resultados en estos casos son modestos (41). Se desarrollan estudios clínicos que combinan los ICI con terapias dirigidas, como dasatinib, especialmente con ADC, estas combinaciones muestran resultados iniciales prometedores (35).

Terapias dirigidas

Sin duda, los inhibidores de FGFR han experimentado un notable desarrollo como terapia dirigida en el CV. Las alteraciones más comunes se encuentran como mutaciones de FGFR2/3, presentes en hasta un 20% de los casos de CVMI, seguidas por

fusiones y amplificaciones (42). Erdafinib fue el primer fármaco aprobado para pacientes con alteraciones en FGFR, específicamente para mutaciones y fusiones de FGFR2/3 (43). Esta terapia ha sido probada principalmente en pacientes que han fallado a la inmunoterapia, es decir, en segunda o tercera línea de tratamiento. Aún no se ha definido la secuencia ideal de tratamiento (39).

El estudio THOR, un ensayo clínico de fase III, está en curso para evaluar la secuencia de tratamiento más adecuada en pacientes con CVMI metastásico que presentan mutaciones en FGFR. Los pacientes son aleatorizados para recibir quimioterapia, inmunoterapia o erdafinib, con el objetivo de establecer cuál podría ser la secuencia óptima de tratamiento en este grupo (NCT03390504). Otros inhibidores de FGFR, como infigratinib, también se están probando en estudios de fase III (35). Se ha descrito la presencia de resistencia primaria o secundaria a los inhibidores de FGFR, principalmente mutaciones en el bolsillo de unión a ATP, activación de vías alternas en RAS/MAPK, PI3K/AKT, entre otros mecanismos, por lo cual están en desarrollo terapias que busquen vencer esta resistencia (39). Existen otras alteraciones genómicas en CV potencialmente modulables. Her2 se encuentra amplificado en porción de pacientes con carcinomas uroteliales y está asociado a pobre pronóstico, sin embargo, hasta el momento las terapias antiHer2 no han mostrado beneficio en este tipo de tumores (39). En presencia de mutaciones de genes relacionados con HRR se han ensayado algunos inhibidores PARP que tampoco han demostrado beneficios clínicos (44). El Ramucirumab, un anticuerpo contra VEGFR-2, en combinación con docetaxel, logró demostrar mejoría en SLP pero no en SG en pacientes con cáncer urotelial metastásico que habían recibido tratamiento previo (45).

Anticuerpos unidos o conjugados con medicamentos (ADC)

Sin duda, una área de gran desarrollo en CV y el cáncer urotelial en general es la terapia con ADCs.

En un futuro cercano es posible que estos se conviertan en las terapias de elección en diversos escenarios, tanto en la enfermedad metastásica como en la enfermedad localmente avanzada. Un ejemplo destacado es el efortumab vedotin, un anticuerpo monoclonal específico contra la Nectina-4 conjugado con monometil auristatina E (MMAE), un agente antimicrotúbulo. Actualmente, este tratamiento se considera el estándar para pacientes con carcinoma urotelial metastásico que no han respondido a la quimioterapia y a la inmunoterapia (46). Recientemente se aprobó su uso, incluso en pacientes sin tratamiento previo que no son elegibles para recibir platino en combinación con inmunoterapia (47). Diversos estudios clínicos evalúan este medicamento en diferentes escenarios.

Otro ADC prometedor es el sacituzumab govitecan, que combina un anticuerpo contra la proteína Trop-2 y un inhibidor de la topoisomerasa I (SN-38). Este presentó beneficio en pacientes con carcinoma urotelial que fallaron al tratamiento con quimioterapia e inmunoterapia (48). También se estudian combinaciones de este medicamento con inmunoterapia, utilizando pembrolizumab o avelumab en líneas previas de tratamiento (39).

Avances en el manejo del cáncer de próstata

El cáncer de próstata (CP) es la segunda causa de cáncer más común en el hombre, con un estimado de 1.4 millones de casos nuevos y alrededor de 375.000 muertes globalmente para el año 2020. En Colombia constituye la primera causa de cáncer en el hombre, con más de 14.000 casos por año y explican más de un cuarto del total de los casos de cáncer (33). En los últimos años la evidencia clínica de alta calidad ha redefinido el tratamiento del CP con una serie de tratamientos que cambiaron el estándar de práctica clínica.

Enfermedad temprana

Recientemente se han alcanzado avances en la detección temprana y tratamiento del CP localizado, no obstante, persisten controversias en el abordaje diagnóstico y terapéutico de la enfermedad. Una estratificación incompleta o deficiente del riesgo conduce a un tratamiento equívoco, aunque guías internacionales recomiendan la evaluación de características clínico-patológicas como el PSA (Prostatic Specific Antigen, por su sigla en inglés) basal, la estadificación clínica, definición histológica del Grado Grupo, así como otras características de la biopsia para definir la estratificación del riesgo y tratamiento. Recientemente se publicaron los datos de largo plazo de un estudio realizado en alrededor de 1.600 hombres con cáncer de próstata localizado (principalmente de riesgo bajo), demostrando un incremento en el riesgo de desarrollo de enfermedad metastásica en aquellos asignados a vigilancia activa comparada con cirugía o radioterapia, y con tasas de mortalidad bajas, independiente del tratamiento elegido (menor o igual a 3,1%), por lo que es de suma importancia tener en consideración la larga historia natural de esta enfermedad al evaluar los avances terapéuticos (49).

La resonancia magnética multiparamétrica y la biopsia prostática dirigida reducen el sobrediagnóstico al reducir la probabilidad de identificar una enfermedad indolente; en el mismo sentido, clasificadores de expresión génica disponibles comercialmente, se correlacionan fuertemente con el riesgo biológico de la enfermedad y asisten de forma eficiente en la toma de decisiones (50). Con el advenimiento de la medicina de precisión en cáncer de próstata, las imágenes de nueva generación contrastadas con moléculas pequeñas radiomarcadas que se unen con gran afinidad al antígeno de membrana prostático específico (PSMA) permiten una precisión diagnóstica superior a las imágenes convencionales (51); se encuentran en curso estudios que evalúan el impacto de la intensificación de la radioterapia guiada por los hallazgos PET/PSMA (52).

Terapia con radioligandos (RLT)

El PSMA ha sido sujeto de numerosos estudios, no solo como estrategia diagnóstica, sino también como terapia dirigida (teranóstica), y ha tenido un impacto profundo en el manejo del cáncer de próstata al permitir la entrega de partículas radioactivas de forma selectiva contra las células de PC que expresan PSMA en pacientes seleccionados a partir de imágenes funcionales para confirmar la unión con el radionúclido. El Lutecio-177 (Lu-177), primera RLT aprobada internacionalmente al demostrar superioridad en el desenlace de SG comparado con el estándar de cuidado (SoC) definido por el investigador en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC) que recibieron tratamiento con un inhibidor de la vía del receptor androgénico (AR) y quimioterapia basada en taxanos (53) se comparó también con cabazitaxel en un estudio fase II (TheraP), demostrando mayores tasas de respuesta de PSA y mayor proporción de SLP a los 12 meses, sin encontrar diferencias en SG (54), y está siendo evaluada en combinación con terapias sistémicas como Pembrolizumab (NCT03805594), así como en escenarios clínicos más tempranos como el mCRPC previo a terapia con docetaxel (NCT04663997), el cáncer de próstata sensible a hormonas oligometastásico metacrónico como única intervención (NCT04443062), alternado con Ra-223 (estudio DUET) o en adición al estándar de cuidado (NCT04720157), como terapia de rescate en CP radio recurrente local (NCT05230251). Adicionalmente, se están recalibrando los criterios de elegibilidad para maximizar la selección de pacientes por medio de la realización del PET con la administración de dos trazadores (NCT04085991).

Intensificación de terapia en cáncer de próstata no metastásico de alto riesgo

La mayoría de los hombres que mueren por CP no tienen enfermedad metastásica al diagnóstico.

Características como el compromiso ganglionar regional o en pacientes sin compromiso ganglionar, al menos 2 de 3 características (T3 o T4, Grado Grupo 4 o mayor, PSA inicial $\Rightarrow$ 40 ng/mL) así como una recaída con características de alto riesgo, definen una población de pacientes con peor pronóstico (55).

El análisis conjunto de dos estudios fase III de la plataforma STAMPEDE estableció el beneficio de la adición de abiraterona/prednisolona (AAP) por 2 años a la terapia estándar con radioterapia y terapia de privación androgénica por 3 años en esta población de pacientes, con mejoría en la supervivencia libre de metástasis a 6 años (69 *vs.* 82%; HR, 0,53 (95% CI, 0,44 - 0,64) y la SG (77% *vs.* 86%; HR 0,6 (95% CI, 0,48-0,73) (56).

Cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas (mCSPC)

Más data emergente respecto a la intensificación de la terapia en primera línea del mCSPC ha representado un avance significativo y ha favorecido un cambio en el estándar de cuidado respecto a la terapia secuencial. Dos estudios fase III publicados recientemente demostraron el beneficio de la terapia triple en este escenario clínico. El estudio PEACE-1 comparó con un diseño factorial de 2x2 (1:1:1:1) en pacientes con enfermedad metastásica sincrónica, el estándar de cuidado (ADT +/- Docetaxel), con SoC + radioterapia, SoC más AAP, o SoC + radioterapia más abiraterona. El estudio evaluó la eficacia de AAP en la población general y también en la población de interés (aquella que recibió docetaxel), demostrando un beneficio estadístico y clínicamente significativo de la tripleta respecto a los desenlaces de supervivencia libre de progresión radiográfica (rPFS) de 2,0 a 4,5 años (HR 0,50, 99% CI 0,34-0,71; $p < 0,0001$) y SG (no alcanzada (NR) *vs.* 4,4 años (HR 0,75, 95,1% CI 0,59-0,95; p 0,017) a favor de AAP (57). En el análisis de sensibilidad, el beneficio de ambos desenlaces solo fue significativo en el subgrupo de pacientes con

enfermedad de alto volumen, de acuerdo con los criterios del estudio CHARTEED (58). El estudio ARASENS evaluó la tripleta de ADT, docetaxel + darolutamida en pacientes con mCSPC (86 % con metástasis sincrónica) y demostrar una reducción del riesgo de muerte en el 32,5% a favor del grupo de intervención (no alcanzada *vs.* 48,9 meses, HR 0,68; 95% CI, 0,57-0,80; $p < 0,001$) (59).

Es llamativo que los estudios que demostraron beneficios significativos sobre los desenlaces de supervivencia son los que administraron de forma concurrente la quimioterapia citotóxica con los agentes antihormonales de siguiente generación (NHA), por lo que se debe ser cauto al extrapolar el beneficio de la tripleta en las moléculas que lo han evaluado de forma secuencial como en el estudio ARCHER y TITAN (enzalutamida y apalutamida, respectivamente). Futuros estudios definirán el beneficio incremental del docetaxel sumado a la dupleta de ADT más NHA (60).

Terapia de precisión en cáncer de próstata

Ocurren alteraciones en los genes involucrados en el reparo de la recombinación homóloga, incluido BRCA1/2, en cerca de un quinto de los pacientes con CP avanzado (61). Una variedad de estudios demuestran beneficio en rPFS (62, 63) y SG (64) con el uso de diferentes inhibidores de la poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARPi) como monoterapia en pacientes con mCRPC y deficiencia HRR pretratados. En años recientes, diversos estudios están evaluando el uso concurrente de (PARPi) en diferentes escenarios clínicos del CP. El estudio TALAPRO-2, un estudio fase III aleatorizado, evaluó en más de 800 pacientes con mCRPC, independiente del estado HRR, que fue definido prospectivamente tanto en tejido (100%) como en plasma (14%), la combinación de enzalutamida y supresión androgénica más talazoparib o placebo. Tras una mediana de seguimiento de 25 meses, el talazoparib mostró una mejoría estadísticamente significativa en la rPFS (NR *vs.* 21,9 meses) con un incremento

en la toxicidad significativa grado 3 o mayor (59 *vs.* 18%). Aunque este beneficio fue más importante en pacientes con HRR alterado (HR 0,46; 0,30 - 0,70; $p=0,0003$), también fue observado en pacientes con estado HRR no deficiente o desconocido (HR 0,66; 0,49 - 0,91; $p=0,0092$) **(65)**.

El PROpel, otro estudio fase III con una muestra similar de pacientes con mCRPC independiente del estado HRR, examinó la adición de AAP con otro PARPi (olaparib) *vs.* placebo. La adición de olaparib demostró una mejoría significativa en la rPFS respecto a placebo (24,8 *vs.* 16,6 meses, HR 0,66; 95% IC, 0,54-0,81) **(66)**.

Existe evidencia preclínica que la inhibición del receptor androgénico en CP sin alteraciones HRR resulta en una regulación a la baja de HRR, en consecuencia, la coinhibición del receptor androgénico y la vía PARP, independiente de las alteraciones HRR, impone un bloqueo más duradero de ambas vías **(67)**. Es necesario contextualizar los resultados de estos estudios clínicos dada la falta de madurez de las cohortes para evaluar el desenlace de SG, el incremento en la toxicidad clínica y económica asociada al tratamiento de los pacientes con mCRPC. Adicionalmente, aún queda por definir cuál es la mejor aproximación terapéutica en pacientes con alteraciones HRR, respecto a la coinhibición concurrente o la secuenciación de las terapias **(68)**, y si en pacientes con mCRPC/ HRR proficientes, el beneficio reportado en los estudios fase III es debido a la sinergia farmacológica o a la inclusión no intencionada de tumores HRR deficientes en la cohorte HRR no mutada, por limitaciones en el análisis de biomarcadores **(69)**. Para complicar más la toma de decisiones, actualmente la mayoría de pacientes con CP metastásico reciben NHA en etapas más tempranas, por lo que el beneficio de la combinación de estos agentes con PARPi en mCRPC (resistentes también a NHA) aún es incierto. Múltiples estudios que en la actualidad se encuentran en fase de reclutamiento, como el AMPLITUDE (NCT04497844) y el TALAPRO-3 (NCT04821622), develarán el rol de la terapia coinhibitoria al inicio de la terapia antihormonal.

Nuevos blancos terapéuticos potenciales y terapia futura

TDRD1, un gen específico de células germinales, es expresado de forma aberrante en más de la mitad de los CP. Un elegante estudio reciente describe sus interacciones intracelulares y lo sugiere como una diana terapéutica potencial **(70)**. Existe un cuerpo de evidencia creciente de estudios negativos de terapia con ICIs como monoterapia o con diversas combinaciones de terapia en pacientes con cáncer de próstata **(71)**, destacándose la importancia de la identificación de biomarcadores que favorezcan la respuesta a la terapia con ICIs en lugar de realizar estudios en poblaciones de pacientes no seleccionados.

La utilidad de la inmunoterapia con células T con receptores quiméricos de antígenos (CAR-T), aún se encuentra en fase exploratoria para una variedad de tumores sólidos, incluido el CP, particularmente por el entorno inmunosupresor del TME en el mCRPC dominado por altos niveles de factor de crecimiento transformante-beta.

Una mirada de estudios están evaluando el rol de la terapia CAR-T con diferentes combinaciones en CP avanzado (NCT05022849, NCT01140373, NCT05805371). La tecnología basada en moléculas quiméricas orientadas a proteólisis (PRO-TAC) es un desarrollo tecnológico reciente que facilita la ubiquitinación de ciertas proteínas con potencial antitumoral **(72)**. ARV-110 ha mostrado resultados entusiastas en estudios clínicos tempranos de pacientes con CP y se encuentra en evaluación en estudios fase Ib-II (NCT05177042, NCT03888612).

Referencias

- McKay RR, Bosse D, Choueiri TK. Evolving Systemic Treatment Landscape for Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2018;JCO2018790253.
- Powles T, clinicalguidelines@esmo.org EGCEa. Recent eUpdate to the ESMO Clinical Practice Guidelines on renal cell carcinoma on cabozantinib and nivolumab for first-line clear cell renal cancer: Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(3):422-3.
- Ingels A, Campi R, Capitanio U, Amparore D, Bertolo R, Carbonara U, et al. Complementary roles of surgery and systemic treatment in clear cell renal cell carcinoma. *Nature Reviews Urology*. 2022;19(7):391-418.
- Ravi P, Mantia C, Su C, Sorenson K, Elhag D, Rathin N, et al. Evaluation of the Safety and Efficacy of Immunotherapy Rechallenge in Patients With Renal Cell Carcinoma. *JAMA Oncol*. 2020;6(10):1606-10.
- Rodriguez-Abreu D, Johnson ML, Hussein MA, Cobo M, Patel AJ, Secen NM, et al. Primary analysis of a randomized, double-blind, phase II study of the anti-TIGIT antibody tiragolumab (tira) plus atezolizumab (atezo) versus placebo plus atezo as first-line (1L) treatment in patients with PD-L1-selected NSCLC (CITYSCAPE). *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(15_suppl):9503.
- Harding JJ, Patnaik A, Moreno V, Stein M, Jankowska AM, Mendizabal NVd, et al. A phase Ia/Ib study of an anti-TIM-3 antibody (LY3321367) monotherapy or in combination with an anti-PD-L1 antibody (LY3300054): Interim safety, efficacy, and pharmacokinetic findings in advanced cancers. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(8_suppl):12.
- Brignone C, Escudier B, Grygar C, Marcu M, Triebel F. A phase I pharmacokinetic and biological correlative study of IMP321, a novel MHC class II agonist, in patients with advanced renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2009;15(19):6225-31.
- Tolcher AW, Sznol M, Hu-Lieskovan S, Papadopoulos KP, Patnaik A, Rasco DW, et al. Phase Ib Study of Utomilumab (PF-05082566), a 4-1BB/CD137 Agonist, in Combination with Pembrolizumab (MK-3475) in Patients with Advanced Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2017;23(18):5349-57.
- Glisson BS, Leidner RS, Ferris RL, Powderly J, Rizvi NA, Keam B, et al. Safety and Clinical Activity of MEDI0562, a Humanized OX40 Agonist Monoclonal Antibody, in Adult Patients with Advanced Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2020;26(20):5358-67.
- Klapper JA, Downey SG, Smith FO, Yang JC, Hughes MS, Kammula US, et al. High-dose interleukin-2 for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a retrospective analysis of response and survival in patients treated in the surgery branch at the National Cancer Institute between 1986 and 2006. *Cancer*. 2008;113(2):293-301.
- Charych DH, Hoch U, Langowski JL, Lee SR, Addepalli MK, Kirk PB, et al. NKTR-214, an Engineered Cytokine with Biased IL2 Receptor Binding, Increased Tumor Exposure, and Marked Efficacy in Mouse Tumor Models. *Clin Cancer Res*. 2016;22(3):680-90.
- Diab A, Tykodi SS, Daniels GA, Maio M, Curti BD, Lewis KD, et al. Bempegaldesleukin Plus Nivolumab in First-Line Metastatic Melanoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(26):2914-25.
- Fallon J, Tighe R, Kradjian G, Guzman W, Bernhardt A, Neuteboom B, et al. The immunocytokine NHS-IL12 as a potential cancer therapeutic. *Oncotarget*. 2014;5(7):1869-84.
- Strauss J, Vugmeyster Y, Sznol M, Pachynski RK, Trang K, Chennoufi S, et al. 1224P - Phase Ib, open-label, dose-escalation study of M9241 (NHS-IL12) plus avelumab in patients (pts) with advanced solid tumours. *Annals of Oncology*. 2019;30:v500-v1.
- McDermott DF, Vaishampayan U, Matrana M, Rha SY, Saavedra AZ, Ho T, et al. 1186PD - Safety and efficacy of the oral CXCR4 inhibitor X4P-001 + axitinib in advanced renal cell carcinoma patients: An analysis of subgroup responses by prior treatment. *Annals of Oncology*. 2019;30:v482-v3.
- Lara P, Bauer TM, Hamid O, Smith DC, Gajewski T, Gangadhar TC, et al. Epacadostat plus pembrolizumab in patients with advanced RCC: Preliminary phase I/II results from ECHO-202/KEYNOTE-037. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(15_suppl):4515.
- Long GV, Dummer R, Hamid O, Gajewski TF, Caglevic C, Dalle S, et al. Epacadostat plus pembrolizumab versus placebo plus pembrolizumab in patients with unresectable or metastatic melanoma (ECHO-301/KEYNOTE-252): a phase 3, randomised, double-blind study. *Lancet Oncol*. 2019;20(8):1083-97.
- Labadie BW, Bao R, Luke JJ. Reimagining IDO Pathway Inhibition in Cancer Immunotherapy via Downstream Focus on the Tryptophan-Kynurenine-Aryl Hydrocarbon Axis. *Clin Cancer Res*. 2019;25(5):1462-71.
- Fong L, Hotson A, Powderly JD, Sznol M, Heist RS, Choueiri TK, et al. Adenosine 2A Receptor Blockade as an Immunotherapy for Treatment-Refractory Renal Cell Cancer. *Cancer Discov*. 2020;10(1):40-53.

20. Braun DA, Bakouny Z, Hirsch L, Flippot R, Van Allen EM, Wu CJ, et al. Beyond conventional immune-checkpoint inhibition — novel immunotherapies for renal cell carcinoma. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2021;18(4):199-214.
21. Lamers CH, Sleijfer S, van Steenbergen S, van Elzakker P, van Krimpen B, Groot C, et al. Treatment of metastatic renal cell carcinoma with CAIX CAR-engineered T cells: clinical evaluation and management of on-target toxicity. *Mol Ther*. 2013;21(4):904-12.
22. Li H, Ding J, Lu M, Liu H, Miao Y, Li L, et al. CAIX-specific CAR-T Cells and Sunitinib Show Synergistic Effects Against Metastatic Renal Cancer Models. *J Immunother*. 2020;43(1):16-28.
23. Loustau M. 36P - First CAR-T cell immunotherapy against HLA-G: Targeting a unique ICP and TAA. *Annals of Oncology*. 2019;30:xi12.
24. Chamie K, Donin NM, Klopfer P, Bevan P, Fall B, Wilhelm O, et al. Adjuvant Weekly Girentuximab Following Nephrectomy for High-Risk Renal Cell Carcinoma: The ARISER Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2017;3(7):913-20.
25. Pal SK, Forero-Torres A, Thompson JA, Morris JC, Chhabra S, Hoimes CJ, et al. A phase I trial of SGN-CD70A in patients with CD70-positive, metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. 2019;125(7):1124-32.
26. McGregor BA, Gordon M, Flippot R, Agarwal N, George S, Quinn DI, et al. Safety and efficacy of CDX-014, an antibody-drug conjugate directed against T cell immunoglobulin mucin-1 in advanced renal cell carcinoma. *Invest New Drugs*. 2020;38(6):1807-14.
27. Figlin RA, Thompson JA, Bukowski RM, Vogelzang NJ, Novick AC, Lange P, et al. Multicenter, randomized, phase III trial of CD8(+) tumor-infiltrating lymphocytes in combination with recombinant interleukin-2 in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999;17(8):2521-9.
28. Rini BI, Stenzl A, Zdrojowy R, Kogan M, Shkolnik M, Oudard S, et al. IMA901, a multi-peptide cancer vaccine, plus sunitinib versus sunitinib alone, as first-line therapy for advanced or metastatic renal cell carcinoma (IMPRINT): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(11):1599-611.
29. Figlin RA, Tannir NM, Uzzo RG, Tykodi SS, Chen DYT, Master V, et al. Results of the ADAPT Phase 3 Study of Rocabicel-T in Combination with Sunitinib as First-Line Therapy in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2020;26(10):2327-36.
30. Rosellini M, Marchetti A, Mollica V, Rizzo A, Santoni M, Massari F. Prognostic and predictive biomarkers for immunotherapy in advanced renal cell carcinoma. *Nature Reviews Urology*. 2023;20(3):133-57.
31. Motzer RJ, Banchereau R, Hamidi H, Powles T, McDermott D, Atkins MB, et al. Molecular Subsets in Renal Cancer Determine Outcome to Checkpoint and Angiogenesis Blockade. *Cancer Cell*. 2020;38(6):803-17 e4.
32. Vano YA, Elaidi R, Bennamoun M, Chevreau C, Borchiellini D, Pannier D, et al. Nivolumab, nivolumab-ipilimumab, and VEGFR-tyrosine kinase inhibitors as first-line treatment for metastatic clear-cell renal cell carcinoma (BIONIKK): a biomarker-driven, open-label, non-comparative, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(5):612-24.
33. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209-49.
34. Guercio BJ, Iyer G, Rosenberg JE. Developing Precision Medicine for Bladder Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2021;35(3):633-53.
35. Tran L, Xiao J-F, Agarwal N, Duex JE, Theodorescu D. Advances in bladder cancer biology and therapy. *Nature Reviews Cancer*. 2021;21(2):104-21.
36. Balar AV, Kamat AM, Kulkarni GS, Uchio EM, Boormans JL, Roumiguié M, et al. Pembrolizumab monotherapy for the treatment of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2021;22(7):919-30.
37. Gómez De Liaño A, Duran I. The continuing role of chemotherapy in the management of advanced urothelial cancer. *Therapeutic Advances in Urology*. 2018;10(12):455-80.
38. Urun Y, Leow JJ, Fay AP, Albiges L, Choueiri TK, Bellmunt J. ERCC1 as a prognostic factor for survival in patients with advanced urothelial cancer treated with platinum based chemotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2017;120:120-6.
39. Mohanty SK, Lobo A, Mishra SK, Cheng L. Precision Medicine in Bladder Cancer: Present Challenges and Future Directions. *Journal of Personalized Medicine*. 2023;13(5):756.
40. Tomi J, Jonathan A, Matthew DG. Biomarkers for therapy selection in metastatic urothelial cancer. *Biomarkers for therapy selection in metastatic urothelial cancer. J Cancer Metastasis Treat*. 2022;8:1.

41. Witjes JA, Babjuk M, Bellmunt J, Bruins HM, De Reijke TM, De Santis M, et al. EAU-ESMO Consensus Statements on the Management of Advanced and Variant Bladder Cancer—An International Collaborative Multistakeholder Effort†. *European Urology*. 2020;77(2):223-50.
42. di Martino E, Tomlinson DC, Knowles MA. A Decade of FGF Receptor Research in Bladder Cancer: Past, Present, and Future Challenges. *Advances in Urology*. 2012;2012:429213.
43. Loriot Y, Necchi A, Park SH, Garcia-Donas J, Huddart R, Burgess E, et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(4):338-48.
44. Grivas P, Loriot Y, Feyerabend S, Morales-Barrera R, Teo MY, Vogelzang NJ, et al. Rucaparib for recurrent, locally advanced, or metastatic urothelial carcinoma (mUC): Results from ATLAS, a phase II open-label trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(6_suppl):440.
45. Petrylak DP, de Wit R, Chi KN, Drakaki A, Sternberg CN, Nishiyama H, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-based therapy (RANGE): overall survival and updated results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(1):105-20.
46. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, Loriot Y, Durán I, Lee JL, et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1125-35.
47. Hoimes CJ, Flaig TW, Milowsky MI, Friedlander TW, Bilen MA, Gupta S, et al. Enfortumab Vedotin Plus Pembrolizumab in Previously Untreated Advanced Urothelial Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(1):22-31.
48. Tagawa ST, Balar AV, Petrylak DP, Kalebastiy AR, Loriot Y, Fléchon A, et al. TROPHY-U-01: A Phase II Open-Label Study of Sacituzumab Govitecan in Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma Progressing After Platinum-Based Chemotherapy and Checkpoint Inhibitors. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(22):2474-85.
49. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. Fifteen-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2023;388(17):1547-1558.
50. Vince JR RA, Jiang R, Qi J, et al. Impact of Decipher Biopsy testing on clinical outcomes in localized prostate cancer in a prospective statewide collaborative. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2022;25(4):677-683.
51. Hofman MS, Lawrenschuk N, Francis RJ, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet*. 2020;395(10231):1208-1216.
52. Petit C, Delouya G, Taussky D, et al. PSMA-PET/CT-Guided Intensification of Radiation Therapy for Prostate Cancer (PSMAgRT): Findings of Detection Rate, Effect on Cancer Management, and Early Toxicity From a Phase 2 Randomized Controlled Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2023;116(4):779-787.
53. Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2021;385(12):1091-1103.
54. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, et al. [177Lu] Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet*. 2021;397(10276):797-804.
55. Roy S, Morgan SC. Who dies from prostate cancer? An analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2019; 31:630-36.
56. Attard G, Murphy L, Clarke NW, et al. Abiraterone acetate and prednisolone with or without enzalutamide for high-risk non-metastatic prostate cancer: a meta-analysis of primary results from two randomized controlled phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol. *Lancet* 2022; 399:447-60
57. Fizazi K, Foulon S, Carles J, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. *Lancet*. 2022;399(10336):1695-1707.
58. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemo-hormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(8):737-46.
59. Smith MR, Hussain M, Saad F, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(12):1132-1142.
60. Riaz IB, Naqvi SAA, He H, et al. First-line Systemic Treatment Options for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: A Living Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2023;9(5):635-645.
61. Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell* 2015;161:1215-28

62. de Bono JS, Mehra N, Scagliotti GV, et al. Talazoparib monotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair alterations (TALA-PRO-1): an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(9):1250-1264.
63. Fizazi K, Piulats JM, Reaume MN, et al. Rucaparib or Physician's Choice in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2023;388(8):719-732.
64. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(24):2345-2357.
65. Agarwal N, Azad AA, Carles J, et al. Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023;402(10398):291-303.
66. Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin AT, et al. Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med. Evid* 2022; 1 (9).
67. Asim M, Tarish F, Zecchini HI, et al. Synthetic lethality between androgen receptor signalling and the PARP pathway in prostate cancer. *Nat Commun.* 2017 Aug 29;8(1):374
68. Fallara G, Robesti D, Raggi D, et al. Contextualizing Olaparib and Abiraterone in the Current Treatment Landscape for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol Open Sci.* 2023;52:40-43.
69. Abida W, Attard G. Combining next-generation hormonal therapy with PARP inhibition in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Lancet.* 2023;402(10398):266-267.
70. Kim H, Barua A, Huang L, et al. The cancer testis antigen TDRD1 regulates prostate cancer proliferation by associating with the snRNP biogenesis machinery. *Oncogene.* 2023;42(22):1821-1831.
71. Yu ET, Park S, Goh J, et al. 1362MO Pembrolizumab + Olaparib vs abiraterone or enzalutamide for patients with previously treated metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): randomized open-label phase III KEYLYNK-010 study. *Ann Oncol.* 2022;33S1163-S1164.
72. Qi SM, Dong J, Xu ZY, et al. PROTAC: An Effective Targeted Protein Degradation Strategy for Cancer Therapy. *Front Pharmacol.* 2021;12:692574.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Avances en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas sin alteraciones genómicas

Advances in the diagnosis and treatment of non-small cell lung cancer without genomic alterations

Jairo Zuluaga¹, Leonardo Rojas¹, Lucia Viola^{1,2}, Stella Martínez¹, Carlos Carvajal¹, Oscar Arrieta³, Andrés F. Cardona^{1,4}

1. Unidad Funcional Clínica Tórax, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer (CTIC) Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.
2. Unidad Funcional Oncología Torácica, Fundación Neumológica Colombiana – FNC, Bogotá, Colombia.
3. Unidad de Tumores Torácicos, Instituto Nacional de Cancerología (INCan), México D.F., México
4. Dirección de Investigación, Ciencia y Educación, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer (CTIC) Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.

Resumen

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte relacionada con la enfermedad a nivel global. Anteriormente, la única terapia sistémica antitumoral disponible era la quimioterapia, que presentaba una eficacia modesta y alta toxicidad. El desarrollo de los inhibidores de punto de control inmune (ICIs) es un hito esencial en el tratamiento del cáncer de pulmón. En pacientes sin mutaciones conductoras, los inhibidores de PD-L1/PD-1 producen una respuesta clínica duradera que extiende la supervivencia a largo plazo. En esta revisión se resumen los principales avances que han modificado el paradigma del tratamiento del cáncer de pulmón en todas sus etapas, incluida la inmunoterapia con anticuerpos agonistas y antagonistas. Con base en la evidencia reciente, proponemos algoritmos de tratamiento para el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), considerando problemas clínicos sin resolver, que en la actualidad se están explorando en estudios clínicos en curso. Es probable que los resultados de estos ensayos clínicos afecten la práctica clínica futura.

Recibido:
Noviembre 24, 2023

Aceptado:
Diciembre 11, 2023

Correspondencia:
acardona@fctic.org

DOI: 10.56050/01205498.2310

Palabras clave: Cáncer de pulmón de células no pequeñas; Inmunoterapia; inhibidor de puntos de control inmunológico; Biomarcador; Tratamiento.

Abstract

Lung cancer is the leading cause of cancer-related deaths worldwide. Previously, the only systemic antitumor therapy available was chemotherapy, which had modest efficacy and high toxicity. The development of immune checkpoint inhibitors (ICIs) is also an essential milestone in lung cancer treatment. PD-L1/PD-1 inhibitors produce a durable clinical response in patients without driver gene mutations and prolong long-term survival. This review summarizes the promising agents that have shifted the treatment paradigm for non-small cell lung cancer (NSCLC) patients across all stages, including agonist and antagonist antibodies. Based on recent evidence, we propose treatment algorithms for NSCLC considering several unsolved clinical issues, which are being explored in ongoing clinical trials. The results of these trials are likely to impact future clinical practice.

Keywords: Non-small cell lung cancer; Immunotherapy; Immune check point inhibitor; Biomarker; Treatment.

Diagnóstico

El cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPCNP) es la forma más común del cáncer de pulmón (CP), explicando alrededor del 85% de los casos. Infortunadamente, cerca del 70% se diagnostica en estadio avanzado, en parte debido a que los síntomas ocurren de forma tardía y son inespecíficos (1). Por esta y otras razones es la principal causa de muerte por cáncer a nivel mundial (2) y la segunda en Colombia (3). Latinoamérica es una región diversa con más de 600 millones de personas en más de 20 países e importantes diferencias en el acceso al diagnóstico y tratamiento del CP, que suponen un formidable desafío para mejorar los desenlaces oncológicos (4).

El diagnóstico del CPCNP en un estadio no metastásico incrementa las posibilidades de curación y de larga supervivencia (5). Muchas características del CP, como la alta morbilidad, la prevalencia significativa, algunos factores de riesgo identificables y la evidencia de que la terapia en enfermedad temprana es más efectiva, sugieren que un programa de detección temprana debe ser efectivo

(6,7). Ni la radiografía de tórax ni la citología de esputo incrementan el diagnóstico en etapas tempranas, así como tampoco impactan la mortalidad por cáncer (8).

Avances tecnológicos han permitido el desarrollo de tomógrafos multidetectores que generan imágenes de alta resolución con una merma significativa en la radiación respecto a la tomografía de tórax diagnóstica convencional (9). Los estudios fase 3, NLST (10,11) y NELSON (12,13) han demostrado que programas de tamizaje basados en varias rondas de tomografía de tórax de baja radiación (LDCT, por su sigla en inglés) incrementan de forma clínica y estadísticamente significativa el número de pacientes diagnosticados con CP en estadios más tempranos y generan un incremento en la supervivencia por cáncer comparado con radiografía de tórax o no tamizaje en poblaciones seleccionadas por alto índice tabáquico y edad. Una revisión meta analítica que incluyó 7 estudios sugiere que en pacientes con un índice tabáquico ≥ 15 , esta estrategia mantiene el beneficio en supervivencia por cáncer (14).

Pendiente por redefinir aspectos claves que permitan mantener la efectividad clínica y la costo utilidad, así como los criterios definitorios de hallazgos tomográficos positivos y el abordaje de los mismos, las intervenciones para el cese del hábito tabáquico, la identificación de comorbilidades como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el riesgo cardiovascular, el rol de la inteligencia artificial y los biomarcadores, **(15,16)** el cómo llegar a las poblaciones diana, **(17)** la duración del tamizaje, dado que no se ha notado una disminución significativa en la tasa de detección a lo largo del tiempo, y el intervalo de seguimiento en pacientes con un hallazgo inicial negativo.

Las políticas actuales antitabaco han reducido su consumo de forma significativa pero discordante globalmente; en la actualidad, se estima que alrededor de 4 de cada 5 fumadores de cigarrillo por 15 o más años viven en países de ingresos medios a bajos (LMIC) **(18)**. Sin embargo, una alta proporción de pacientes que finalmente desarrollan CP tienen una menor exposición al tabaco, de hecho, entre el 10 y el 25% de los pacientes con cáncer de pulmón son nunca fumadores **(19)**. Por tanto, se requieren aproximaciones diferentes para la identificación temprana de estos pacientes; el estudio TALENT demostró un impacto aún mayor en la tasa de detección de CP L0 con la expansión de los criterios de elegibilidad en pacientes no fumadores catalogados de alto riesgo y la vinculación de biomarcadores en sangre y orina en adición al LDTC **(20)**.

La situación actual en términos de diagnóstico, aún con la implementación de estas medidas, sigue siendo gris y se requieren avances en campos alternativos que puedan complementar las actuales modalidades diagnósticas, como los marcadores moleculares. Los ácidos ribonucleicos circulantes (CircRNA) tienen la ventaja de conservación, estabilidad y especificidad, por lo que potencialmente pueden convertirse en un marcador de CP **(21)**. La biopsia líquida, sin lugar a duda, tendrá en el futuro un rol en el diagnóstico temprano de la enfermedad.

Tratamiento

Diversas combinaciones de las modalidades terapéuticas (cirugía, radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia, terapia dirigida, entre otras) tienen cabida en el tratamiento de una proporción considerable de pacientes con CPCNP. El arribo de la medicina de precisión orientada no solo a mutaciones oncogénicas ha significado un punto de inflexión en el tratamiento de muchos tumores sólidos. La discusión de cada caso en una junta multidisciplinaria molecular de tumores mejora los desenlaces de supervivencia de los pacientes, integrando expertos de una variedad de disciplinas con los reportes de los estudios de secuenciación de siguiente generación (NGS) para dirigir la mejor estrategia terapéutica **(22,23)**.

La forma en que se actualizan las guías de manejo ha evolucionado en un formato que busca igualar la velocidad en la que se desarrollan los estudios clínicos. Desde 2022, la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) lanzó las guías de práctica clínica “vivas” para el manejo de CPCNP avanzado sin mutaciones driver, en un esfuerzo de capturar la magnitud del desarrollo científico y en un formato de preguntas funcionales desde la perspectiva clínica, respondidas en actualizaciones rápidas con análisis crítico de la literatura, permitiendo la identificación de datos de alta calidad que cambian el estándar de práctica clínica **(24)**.

Aproximadamente un cuarto de los pacientes con CPCNC tienen enfermedad resecable al diagnóstico, **(25)** no obstante, entre el 30 y el 55% de estos tendrán recurrencia y morirán por la enfermedad a pesar de ser llevados a una resección con intención curativa **(26)**. El CPCNP irreseccable o metastásico se asocia con un peor pronóstico, con tasas de supervivencia global (SG) a 5 años alrededor del 4% **(27)**. La incorporación reciente de los inhibidores de punto de control inmunológico (ICI) en la primera línea ha modificado la perspectiva terapéutica y ha incrementado la proporción de pacientes largos sobrevivientes, con SG a 5 años entre el 15 y 24% **(28-30)**.

Cirugía

La resección quirúrgica permite remover el tumor del parénquima pulmonar, los ganglios regionales y eventualmente, en algunos pacientes seleccionados, focos de enfermedad metastásica. La lobectomía ha sido el estándar de cuidado quirúrgico para el manejo del CPCNP en estadio IA. Con el incremento en la detección de tumores periféricos tempranos se ha renovado el interés de una resección sublobar en lugar de la lobectomía. Un reciente estudio multicéntrico fase 3 demostró en pacientes con nódulos tumorales periféricos de ≤ 2 cm (cT1a pN0), la no inferioridad de la cirugía sublobar comparado con la lobectomía respecto a los desenlaces de supervivencia libre de progresión (SLP) y SG, con menor impacto negativo (2%) en el volumen espiratorio forzado en 1 segundo y la capacidad vital forzada, favoreciendo al grupo de la resección sublobar (31). La elección del cirujano para la cirugía sublobar incluyó resección en cuña (59%) o segmentectomía (38%). Estos resultados, aunados a los de otro estudio asiático similar (32), indican que los pacientes con CPCNP muy temprano pueden beneficiarse de una resección sublobar y que su mayor foco de utilidad puede encontrarse en pacientes con enfermedad parenquimatosa pulmonar o con CPCNP multifocal, en un esfuerzo de preservar tejido pulmonar sano y funcional.

De forma convencional, la cirugía ha sido desaconsejada para el manejo del CPCNP avanzado y la principal razón subyacente radica en el pobre pronóstico que tradicionalmente han tenido estos pacientes. En los estados Unidos, la tasa de SG a 5 años ha venido incrementado de forma importante del 16,4% al 25,1% desde 1975 hasta 2015 (33). Aunque la inmunoterapia ha revolucionado el manejo de los pacientes con enfermedad avanzada, el futuro del tratamiento de estos tumores esta por definirse y requiere un mayor desarrollo. En los últimos años algunas investigaciones han sugerido que la terapia multimodal que combine la terapia sistémica con el manejo del tumor primario y las metástasis por medio de cirugía o radiocirugía puede extender el control global de la enfermedad.

El mejor conocimiento de la enfermedad y su curso han permitido la delimitación de escenarios clínicos como la enfermedad oligometastásica u oligoresidual, en los cuáles la terapia consolidativa local (LCT) prolonga los desenlaces de supervivencia. En estudios realizados en pacientes que han experimentado beneficio clínico con la terapia sistémica (al menos enfermedad estable), la incorporación de LCT mejora las tasas de SLP y SG (34,35).

Radioterapia

Con la implementación del tamizaje para el CP, el número y proporción de pacientes diagnosticados con enfermedad temprana continuará creciendo. La cirugía es el estándar de cuidado, sin embargo, los pacientes catalogados como inoperables y con suficiente reserva pulmonar, aún pueden ser candidatos a una terapia con intención curativa por medio de radioterapia estereotáctica (SBRT) como alternativa al manejo quirúrgico (36-39).

Los pacientes con CPCNP y compromiso ganglionar mediastinal (N2) representan una población significativamente heterogénea, con riesgo variable de recaída locorregional en función de múltiples variables, como el número de estaciones mediastinales comprometidas, el compromiso mediastinal bultoso, el compromiso ganglionar extracapsular, la cirugía incompleta o incierta, entre otros. El desarrollo de mejores ensayos clínicos con el uso de técnicas contemporáneas de radioterapia ha permitido una mejor definición del rol que tiene la radioterapia adyuvante, limitando su utilidad a pacientes llevados a cirugías incompletas, evitando la toxicidad (40) y el costo asociado en aquellos con enfermedad N2 y cirugías R0 (41,42).

En el escenario de la enfermedad avanzada, la SBRT ha complementado el rol de la radioterapia convencional, permitiendo un adecuado control sintomático, beneficio en supervivencia global (43) y, recientemente, por medio de la definición de volúmenes con imágenes de siguiente generación como la tomografía por emisión de positrones (^{18}F -FDG-PET), el escalonamiento de dosis de

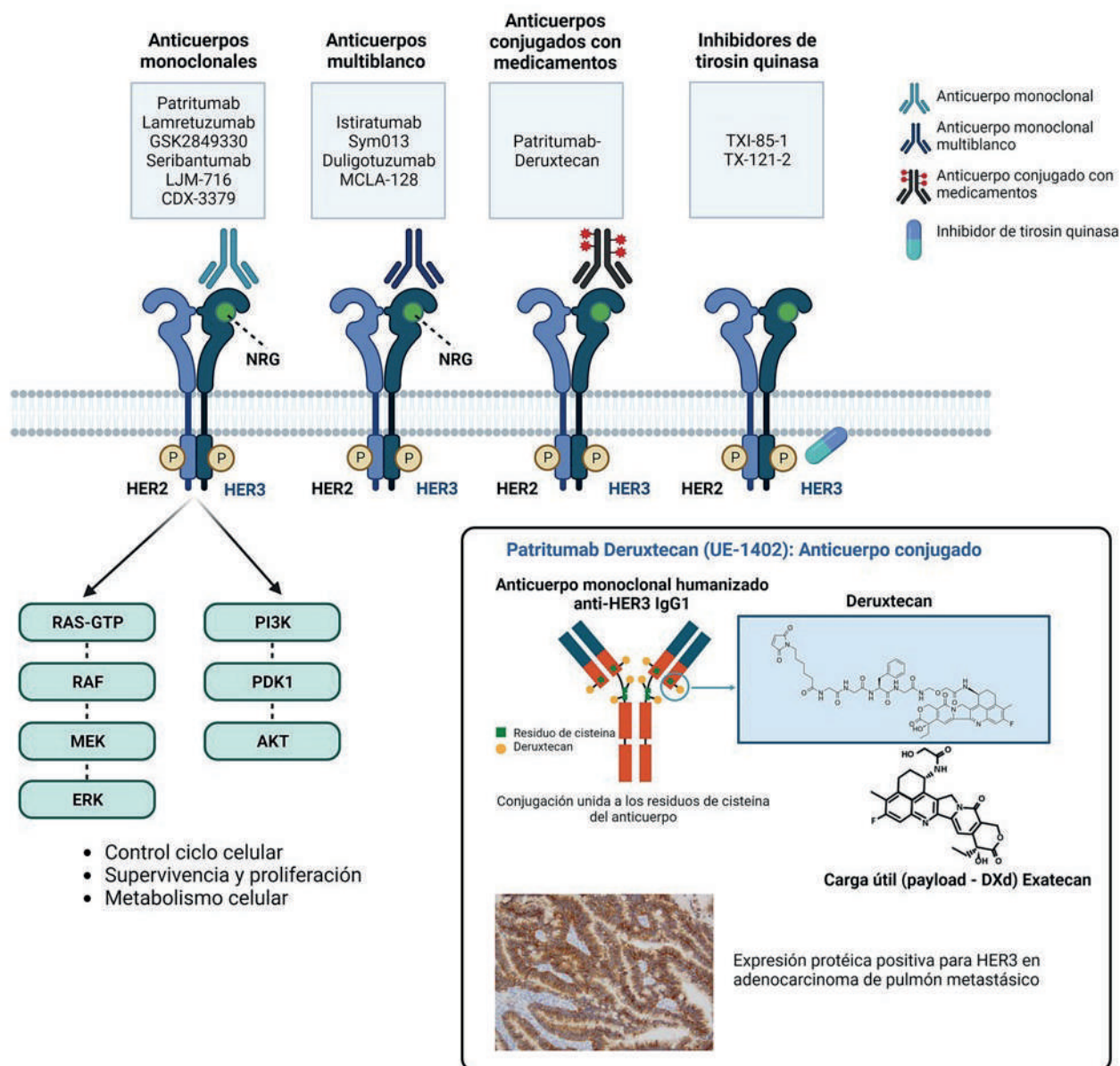


Figura 1. Principales categorías de las terapias dirigidas contra HER3 incluyendo anticuerpos monoclonales, anticuerpos multiblanco, conjugados con medicamentos e inhibidores de tirosina quinasa (TKI). Los anticuerpos monoclonales se unen al dominio extracelular de HER3, los anticuerpos multiblanco incluyen moléculas bispecíficas que combinan dos sitios de unión con antígenos diferentes en un solo compuesto. Los anticuerpos conjugados con medicamentos están unidos químicamente a un exatecan. También se ilustra como HER3 se homodimeriza o heterodimeriza con otros receptores de tirosin-quinasa (particularmente HER2) para controlar diversas vías de señalización relacionadas con el crecimiento, la proliferación y el metabolismo celular. (P: sitio de fosforilación; NRG: neuregulina como ligando de HER3).

radiación con una mejor delimitación del tejido tumoral (44). El desarrollo del ^{18}F -FDG-PET de alta resolución y más recientemente las imágenes dinámicas suponen avances que aportan significativamente en la diferenciación de los cambios fisiológicos de aquellos patológicos (45), y sobrepasan las brechas de los equipos convencionales, como la fusión subóptima de imágenes y la baja resolución espacial (46), por lo que son provocativas en los pacientes con enfermedad oligometastásica, oligoresidual y oligoprogresora.

Terapia sistémica

Durante las últimas décadas, la quimioterapia perioperatoria fue la única intervención con impacto en SG, aunque limítrofe por un beneficio incremental de alrededor de 5% a los 5 años (47). No obstante, una proporción importante de pacientes experimentan recurrencia local y/o a distancia, y finalmente mueren por la enfermedad (5,48).

La incorporación temprana de la terapia sistémica tiene el potencial de erradicación de la enfermedad micrometastásica, más aún, la administración prequirúrgica permite la realización de cirugías menos extensas, la mejoría de los desenlaces quirúrgicos, contrarrestar o minimizar el efecto inmunosupresor de la injuria quirúrgica, mejorar la adherencia a la terapia sistémica, así como explorar la posibilidad de terapias adaptativas de acuerdo con la respuesta evaluada en el tejido (49). Recientemente, estudios fase II y III han demostrado un beneficio de los ICI en adición a la quimioterapia administrados antes y/o después de la resección quirúrgica en enfermedad temprana o localmente avanzada (50-53). Guías internacionales recomiendan como una alternativa en pacientes candidatos a recibir terapia sistémica adyuvante, el tratamiento con terapia neoadyuvante con una fuerte recomendación para la adición de ICI en el esquema de tratamiento en aquellos sin contraindicaciones (54).

La evaluación de la supervivencia global implica el seguimiento de los grupos experimentales por largos periodos de tiempo y es influenciado por inter-

venciones adicionales como las terapias posteriores a la progresión, por lo que es un desenlace difícil de evaluar. Desenlaces alternos como la supervivencia libre de eventos y la cuantificación de la respuesta patológica a la quimioinmunoterapia han facilitado la evaluación de los pacientes y se perfilan como subrogados de la supervivencia global.

Colombia, como muchos países de Latinoamérica, tiene el potencial de capturar el desarrollo tecnológico de países como Estados Unidos (USA), así como de la Unión Europea y Asia. En contraposición, la FDA (Food and Drugs Administration), ente regulatorio de USA, ha tenido una política discordante respecto a la aprobación de moléculas, particularmente ICI desarrollados por fuera de su supervisión. Considerando que no existen datos que sugieran que la respuesta a la inmunoterapia o la quimioinmunoterapia difieran significativamente entre grupos étnicos diversos con características y biomarcadores similares, la apertura a la farma de múltiples orígenes permitirá un acceso a moléculas de última generación con un impacto económico más razonable (55). En el mismo sentido, la administración de esquemas de inmunoterapia a intervalos más prolongados y la adopción de dosis basadas en el peso del paciente, en lugar de dosis planas, tienen el potencial de reducir significativamente hasta un 13,7% el costo de la terapia (56).

El estándar de cuidado en pacientes con CPCNP irreseccable/avanzado son los ICI o combinaciones de estos con quimioterapia; sin embargo, solo una fracción de estos pacientes serán largos sobrevivientes con esta única intervención, por lo que es una necesidad crítica el desarrollo de aproximaciones terapéuticas alternativas. El HER3 es un miembro de la familia de proteína cinasa ErbB/HER, aunque por sí mismo no es una oncoproteína, se heterodimeriza con otros receptores de tirosina cinasa (RTK) para activar vías de señalización oncogénica como PI3K/ AKT/ mTOR y también MEK/MAPK, JAK/STAT, y Src. HER3 es expresado en una miríada de tumores epiteliales y en una proporción mayor al 80% de CPCNC (57). Patritumab deruxtecan es el primer conjugado an-

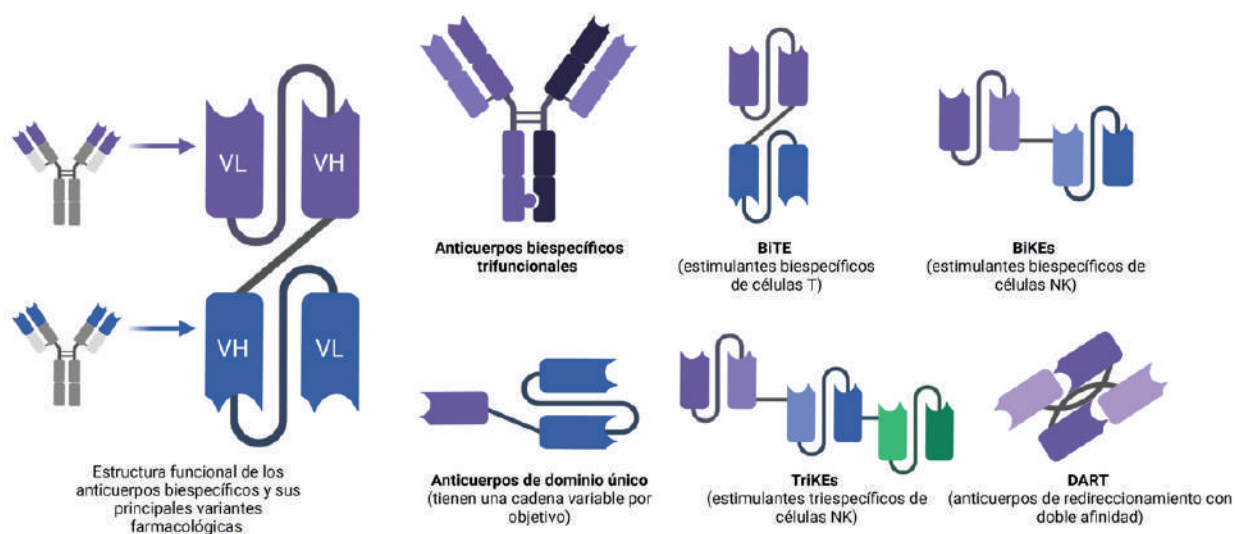


Figura 2. Estructura funcional de los anticuerpos monoclonales biespecíficos en cáncer. La figura incluye la representación de algunas estructuras de moléculas multivalentes en desarrollo para el cáncer de pulmón y otras neoplasias sólidas y hematológicas. Los anticuerpos trifuncionales conservaron su dominio Fc para unirse a células que expresan receptores Fc. También se describen los BiTEs (estimulantes biespecíficos de células T), BiKEs (estimulantes biespecíficos de células NK), TriKEs (estimulantes trispecíficos de células NK), los anticuerpos de dominio único (solo tienen una cadena pesada derivada de la estructura de anticuerpos de camélidos) y los DARTs (anticuerpos de redireccionamiento con doble afinidad).

ticuerpo fármaco (ADC) dirigido contra HER3; inicialmente desarrollado para pacientes con mutaciones EGFR, ahora está siendo evaluado también en pacientes con cáncer de pulmón metastásico sin mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (NCT03260491, NCT05620914).

El antígeno de superficie celular del trofoblasto (TROP-2) es una glicoproteína transmembrana que transduce señales de calcio. TROP-2 es sobreexpresado entre el 64% y 75% de CP y se asocia con resistencia a la quimioterapia y con una menor supervivencia (58). Al menos dos ADC dirigidos contra TROP-2 se han desarrollado y múltiples combinaciones con sacituzumab govitecan (NCT05609968, NCT05089734) o datopotamab dexutecan (NCT05215340, NCT04526691,

nct05061550) están siendo evaluados en pacientes con CPCNP sin mutaciones accionables, tanto en enfermedad temprana como en avanzada. La **Figura 1** ilustra algunos de los nuevos inhibidores de HER3, sus vías de señalización y características farmacológicas.

Diversas estrategias combinando ICIs con nuevas moléculas coestimuladoras (ICOS, GITR, OX40, 41BB), marcadores de agotamiento inmune (LAG3, TIM3) o fijadores de células T, emergen como opciones terapéuticas potenciales para prevenir o revertir la resistencia a la inmunoterapia (59). Los anticuerpos biespecíficos (bsAbs) son moléculas recombinantes dirigidas simultáneamente contra 2 epítopos. Nuevos anticuerpos biespecíficos dirigidos contra ICI como PD-L1 y CTLA-4 se encuentran en desarrollo y en ensayos clínicos en pacien-

tes con CP en combinaciones con quimioterapia o inhibidores de tirosina cinasa (NCT05690945, NCT04054531, NCT05001724). La **Figura 2** incluye algunos de los anticuerpos biespecíficos más representativos que integran la acción del sistema inmune como estrategia para redirigir la inmunidad innata y adaptativa hacia antígenos específicos derivados del tumor.

La adecuada interpretación de la patología involucra una variedad de requisitos preanalíticos y analíticos que, a menudo dificultan un diagnóstico apropiado, en asocio con los riesgos inherentes a la obtención de la biopsia. El rol de la BL en el diagnóstico del CPCNP se ha incrementado sustancialmente, dado que permite la evaluación con biomarcadores como ADN tumoral circulante (ctDNA), microARN y células tumorales circulantes al alcance de una muestra de sangre y eventualmente cualquier tejido. En la actualidad, el estándar de diagnóstico implica el análisis de tejido tumoral. Varios estudios han permitido dilucidar el papel de la biopsia líquida en CPCNP en fase de diagnóstico, con un incremento en los identificadores de mutaciones susceptibles de terapia dirigida hasta en un 48%; sin embargo, una BL negativa debe interpretarse como un estudio no diagnóstico por cuanto no lo descarta (**60**). Un mejor entendimiento de la biología tumoral permitirá la identificación de nuevas mutaciones accionables farmacológicamente.

Modulando los genes “no modificables”

El término “no modificable” describe una proteína no susceptible de intervención farmacológica con la química tradicional. Esfuerzos ingentes en esta área han permitido el desarrollo de fármacos con diversos mecanismos de acción como los moduladores de la interacción proteína-proteína, moléculas de pequeño tamaño multifuncionales, péptidos/peptidomiméticos, terapia basada en ácidos nucleicos y miméticos del receptor del linfocito T, que retan esta definición (**61**). Un ejemplo aplicable a esta área representa el desarrollo de la terapia dirigida contra KRASG12C. El sotorasib y el adagrasib son inhibidores de pequeña molécula que han demostrado beneficios en tasas de respuesta global (TRG) y SLP (**62,63**). La **Figura 3** incluye la vía de señalización KRAS y los medicamentos en desarrollo, incluyendo diversas alternativas para las mutaciones G12C, G12D y G12V.

Múltiples dificultades lograron que el desarrollo de nuevos biológicos que modulan el RNA y la expresión proteica languidescieran por muchos años, superándose con los nuevos desarrollos tecnológicos que permiten la mejor selección de la secuencia, formulación química y mecanismos de entrega. Múltiples moléculas que interfieren con el RNA han alcanzado aprobación de la FDA en años recientes para diversas indicaciones. Esta nueva terapéutica anti RNA está siendo evaluada en el cáncer de pulmón y mesotelioma (miR-16) NCT02369198. Se han focalizado esfuerzos en el desarrollo de fármacos dirigidos a factores de transcripción involucrados en la tumorigénesis del CP, como la regulación transcripcional de c-myc, YAP/TAZ, B-catenina (**64**).

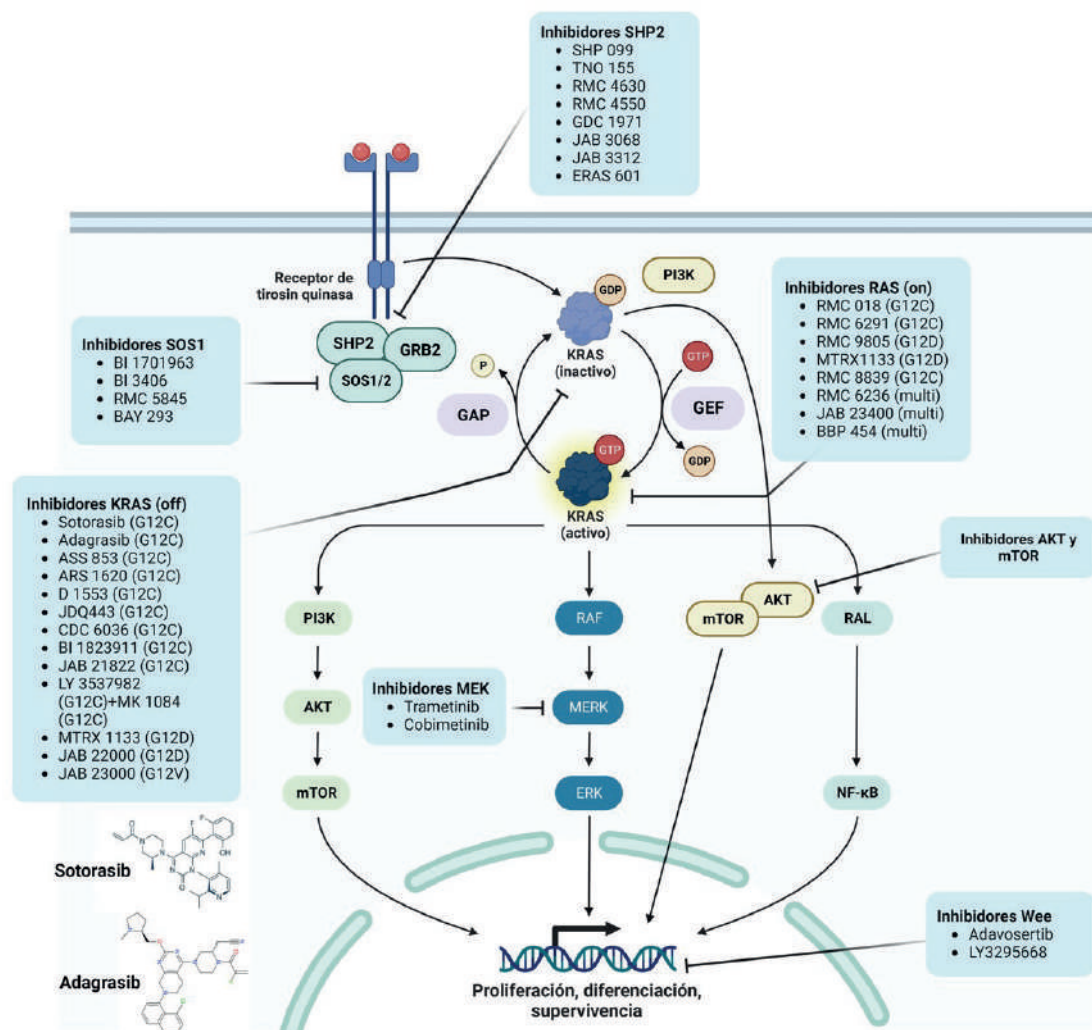


Figura 3. Vía de señalización e inhibidores de la vía RAS en cáncer de pulmón y otras neoplasias sólidas. Se han desarrollado numerosos inhibidores directos de las proteínas RAS, ya sea en su estado inactivo unido a GDP (“inhibidores desactivados de KRAS”) o en su estado activo unido a GTP (“inhibidores activados de RAS”). La mayoría de estos inhibidores están en curso de evaluación en ensayos clínicos. La vía de señalización RAS tiene diferentes mediadores ascendentes y descendentes, que son objetivos potenciales para los inhibidores de RAS con efectos variables en la resistencia intrínseca y adquirida. También se están desarrollando vacunas terapéuticas contra epítomos mutantes de RAS y enfoques basados en pequeños ARN de interferencia (ARNip) que se dirigen a las isoformas oncogénicas de RAS (ILK, quinasa unida a integrina; mTORC2, complejo mTOR 2; PI3K, fosfatidilinositol 3-quinasa; RTK, receptor tirosina quinasa).

Referencias

1. Kocher F, Hilbe W, Seeber A, Pircher A, Schmid T, Greil R, et al. Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: A comprehensive study from the TYROL registry. *Lung Cancer*. 2015;87(2):193-200.
2. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023;73(1):17-48.
3. Cardona AF, Mejía SA, Viola L, Chamorro DF, Rojas L, Ruiz-Patiño A, et al. Lung Cancer in Colombia. *J Thorac Oncol*. 2022;17(8):953-60.
4. Raez LE, Cardona AF, Santos ES, Catoe H, Rolfo C, Lopes G, et al. The burden of lung cancer in Latin-America and challenges in the access to genomic profiling, immunotherapy and targeted treatments. *Lung Cancer*. 2018; 119:7-13.
5. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11(1):39-51.
6. Cole P, Morrison AS. Basic issues in population screening for cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1980;64(5):1263-72.
7. Patz EF, Goodman PC, Bepler G. Screening for Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2000;343(22):1627-33.
8. Manser R, Lethaby A, Irving LB, Stone C, Byrnes G, Abramson MJ, et al. Screening for lung cancer. *Cochrane Lung Cancer Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 21 de junio de 2013 [consultado 28 de noviembre de 2023];2013(6). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001991.pub3>
9. Van Klaveren RJ, Habbema JDF, Pedersen JH, De Koning HJ, Oudkerk M, Hoogsteden HC. Lung cancer screening by low-dose spiral computed tomography. *Eur Respir J*. 2001;18(5):857-66.
10. The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *N Engl J Med*. 2011;365(5):395-409.
11. The National Lung Screening Trial Research Team. Results of Initial Low-Dose Computed Tomographic Screening for Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(21):1980-91.
12. Horeweg N, Scholten ET, De Jong PA, Van Der Aalst CM, Weenink C, Lammers JWJ, et al. Detection of lung cancer through low-dose CT screening (NELSON): a prespecified analysis of screening test performance and interval cancers. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1342-50.
13. De Koning HJ, Van Der Aalst CM, De Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med*. 2020;382(6):503-13.
14. Hoffman RM, Atallah RP, Struble RD, Badgett RG. Lung Cancer Screening with Low-Dose CT: a Meta-Analysis. *J Gen Intern Med*. 2020;35(10):3015-25.
15. Adams SJ, Stone E, Baldwin DR, Vliegenthart R, Lee P, Fintelmann FJ. Lung cancer screening. *The Lancet*. 2023;401(10374):390-408.
16. Seijo LM, Peled N, Ajona D, Boeri M, Field JK, Sozzi G, et al. Biomarkers in Lung Cancer Screening: Achievements, Promises, and Challenges. *J Thorac Oncol*. 2019;14(3):343-57.
17. Chiarantano RS, Vazquez FL, Franco A, Ferreira LC, Cristina Da Costa M, Talarico T, et al. Implementation of an Integrated Lung Cancer Prevention and Screening Program Using a Mobile Computed Tomography (CT) Unit in Brazil. *Cancer Control*. 2022; 29:107327482211213.
18. Reitsma MB, Kendrick PJ, Ababneh E, Abbafati C, Abbasi-Kangevari M, Abdoli A, et al. Spatial, temporal, and demographic patterns in prevalence of smoking tobacco use and attributable disease burden in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2021;397(10292):2337-60.
19. Scagliotti GV, Longo M, Novello S. Nonsmall cell lung cancer in never smokers. *Curr Opin Oncol*. 2009;21(2):99-104.
20. Yang P. PS01.02 National Lung Cancer Screening Program in Taiwan: The TALENT Study. *J Thorac Oncol*. 2021;16(3): S58.
21. Han B, Chao J, Yao H. Circular RNA and its mechanisms in disease: From the bench to the clinic. *Pharmacol Ther*. 2018; 187:31-44.
22. Miller RW, Hutchcraft ML, Weiss HL, Wu J, Wang C, Liu J, et al. Molecular Tumor Board-Assisted Care in an Advanced Cancer Population: Results of a Phase II Clinical Trial. *JCO Precis Oncol*. 2022;(6): e2100524.
23. Charo LM, Eskander RN, Sicklick J, Kim KH, Lim HJ, Okamura R, et al. Real-World Data From a Molecular Tumor Board: Improved Outcomes in Breast and Gynecologic Cancers Patients With Precision Medicine. *JCO Precis Oncol*. 2022;(6):e2000508.
24. Singh N, Temin S, Baker S, Blanchard E, Brahmer JR, Celano P, et al. Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline. *J Clin Oncol*. 2022;40(28):3323-43.

25. Liang Y, Wakelee HA. Adjuvant chemotherapy of completely resected early stage non-small cell lung cancer (NSCLC). *Transl Lung Cancer Res*. 2013;2(5):403-10.
26. Uramoto H, Tanaka F. Recurrence after surgery in patients with NSCLC. *Transl Lung Cancer Res*. 2014;3(4):242-9.
27. Simeone JC, Nordstrom BL, Patel K, Klein AB. Treatment patterns and overall survival in metastatic non-small-cell lung cancer in a real-world, US setting. *Future Oncol*. 2019;15(30):3491-502.
28. Novello S, Kowalski DM, Luft A, Gümüş M, Vicente D, Mazières J, et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study. *J Clin Oncol*. 2023;41(11):1999-2006.
29. Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, Felip E, Esteban E, Dómine M, et al. Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. *J Clin Oncol*. 2023;41(11):1992-8.
30. Brahmer JR, Lee JS, Ciuleanu TE, Bernabe Caro R, Nishio M, Urban L, et al. Five-Year Survival Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Chemotherapy as First-Line Treatment for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer in CheckMate 227. *J Clin Oncol*. 2023;41(6):1200-12.
31. Altorki N, Wang X, Kozono D, Watt C, Landrenau R, Wigle D, et al. Lobar or Sublobar Resection for Peripheral Stage IA Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2023;388(6):489-98.
32. Saji H, Okada M, Tsuboi M, Nakajima R, Suzuki K, Aokage K, et al. Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2022;399(10335):1607-17.
33. Ren J, Ren J, Wang K, Tan Q. The consideration of surgery on primary lesion of advanced non-small cell lung cancer. *BMC Pulm Med*. 2023;23(1):118.
34. Gomez DR, Tang C, Zhang J, Blumenschein GR, Hernandez M, Lee JJ, et al. Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients With Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(18):1558-65.
35. David EA, Andersen SW, Beckett LA, Melnikow J, Clark JM, Brown LM, et al. Survival benefits associated with surgery for advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;157(4):1620-8.
36. McGarry RC, Song G, Des Rosiers P, Timmerman R. Observation-Only Management of Early Stage, Medically Inoperable Lung Cancer. *Chest*. 2002;121(4):1155-8.
37. Lanni TB, Grills IS, Kestin LL, Robertson JM. Stereotactic Radiotherapy Reduces Treatment Cost While Improving Overall Survival and Local Control Over Standard Fractionated Radiation Therapy for Medically Inoperable Non-Small-Cell Lung Cancer. *Am J Clin Oncol*. 2011;34(5):494-8.
38. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, Wennberg B, Gagliardi G, Lax I, et al. Outcome in a Prospective Phase II Trial of Medically Inoperable Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Treated With Stereotactic Body Radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2009;27(20):3290-6.
39. Timmerman R. Stereotactic Body Radiation Therapy for Inoperable Early Stage Lung Cancer. *JAMA*. 2010;303(11):1070.
40. Ma Z, Liu Y, Bao Y, Yuan M, Yang X, Men Y, et al. Higher Lung and Heart Doses Decrease Early and Long-Term Survival, Respectively, in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Undergoing Postoperative Radiation. *Adv Radiat Oncol*. julio de 2023;8(4):101213.
41. Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F, Lerouge D, Antoni D, Lamezac B, et al. Postoperative radiotherapy versus no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART, IFCT 0503): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(1):104-14.
42. Hui Z, Men Y, Hu C, Kang J, Sun X, Bi N, et al. Effect of Postoperative Radiotherapy for Patients With pIIIA-N2 Non-Small Cell Lung Cancer After Complete Resection and Adjuvant Chemotherapy: The Phase 3 PORT-C Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(8):1178.
43. Videtic GMM, Donington J, Giuliani M, Heinzerling J, Karas TZ, Kelsey CR, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: Executive Summary of an-ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2017;7(5):295-301.
44. Cooke SA, De Ruysscher D, Reymen B, Lambrecht M, Fredberg Persson G, Faivre-Finn C, et al. 18F-FDG-PET guided vs whole tumour radiotherapy dose escalation in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (PET-Boost): Results from a randomised clinical trial. *Radiother Oncol*. 2023;181:109492.
45. Tamaki N, Hirata K, Kotani T, Nakai Y, Matsushima S, Yamada K. Four-dimensional quantitative analysis using FDG-PET in clinical oncology. *Jpn J Radiol*. 2023;41(8):831-42.

46. Senan S, De Ruysscher D. Critical review of PET-CT for radiotherapy planning in lung cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;56(3):345-51.
47. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *The Lancet*. 2014;383(9928):1561-71.
48. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, Kim AW, Michaud GC, Balekian AA, et al. Treatment of Stage III Non-small Cell Lung Cancer. *Chest*. 2013;143(5):e314S-e340S.
49. Waser NA, Adam A, Schweikert B, Vo L, McKenna M, Breckenridge M, et al. 1243P Pathologic response as early endpoint for survival following neoadjuvant therapy (NEO-AT) in resectable non-small cell lung cancer (rNSCLC): Systematic literature review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2020;31: S806.
50. Provencio M, Nadal E, González-Larriba JL, Martínez-Martí A, Bernabé R, Bosch-Barrera J, et al. Perioperative Nivolumab and Chemotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2023;389(6):504-13.
51. Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, Taube JM, Galffy G, Hochmair M, et al. Abstract CT005: AE-GEAN: A phase 3 trial of neoadjuvant durvalumab + chemotherapy followed by adjuvant durvalumab in patients with resectable NSCLC. *Cancer Res*. 2023;83(8_Supplement): CT005-CT005.
52. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(21):1973-85.
53. Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee SH, Gao S, et al. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2023;389(6):491-503.
54. Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, Bruno DS, et al. NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion. 2023;
55. Desai A, Smith CJ, West HJ. Navigating approval pathways for immunotherapy in NSCLC: should criteria be revised? *Nat Rev Clin Oncol*. 2023;20(7):423-4.
56. Bryant AK, Chopra Z, Edwards DM, Whalley AS, Bazzell BG, Moeller JA, et al. Adopting Weight-Based Dosing With Pharmacy-Level Stewardship Strategies Could Reduce Cancer Drug Spending By Millions: Study examines possible savings from adopting weight-based dosing for certain cancer drugs. *Health Aff (Millwood)*. 2023;42(7):946-55.
57. Li Q, Zhang R, Yan H, Zhao P, Wu L, Wang H, et al. Prognostic significance of HER3 in patients with malignant solid tumors. *Oncotarget*. 2017;8(40):67140-51.
58. Pak MG, Shin DH, Lee CH, Lee MK. Significance of EpCAM and TROP2 expression in non-small cell lung cancer. *World J Surg Oncol*. 2012;10(1):53.
59. De Miguel M, Umana P, Gomes De Moraes AL, Moreno V, Calvo E. T-cell-engaging Therapy for Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2021;27(6):1595-603.
60. Leighl NB, Page RD, Raymond VM, Daniel DB, Divers SG, Reckamp KL, et al. Clinical Utility of Comprehensive Cell-free DNA Analysis to Identify Genomic Biomarkers in Patients with Newly Diagnosed Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. 2019;25(15):4691-700.
61. Coleman N, Rodon J. Taking Aim at the Undruggable. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2021;(41): e145-52.
62. De Langen AJ, Johnson ML, Mazieres J, Dingemans AMC, Mountzios G, Pless M, et al. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2023;401(10378):733-46.
63. Jänne PA, Riely GJ, Gadgeel SM, Heist RS, Ou SHI, Pacheco JM, et al. Adagrasib in Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring a KRAS G12C Mutation. *N Engl J Med*. 2022;387(2):120-31.
64. Tao Z, Wu X. Targeting Transcription Factors in Cancer: From “Undruggable” to “Druggable”. En: Song Q, Tao Z, editores. *Transcription Factor Regulatory Networks [Internet]*. New York, NY: Springer US; 2023 [consultado 28 de noviembre de 2023]. p. 107-31. (Methods in Molecular Biology; vol. 2594). Disponible en: https://link.springer.com/10.1007/978-1-0716-2815-7_9

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Futuro diagnóstico y terapéutico del cáncer de pulmón de células no pequeñas con alteraciones genómicas

Future of the diagnosis and treatment of non-small cell lung cancer with genomic alterations

Jairo Zuluaga¹, Leonardo Rojas¹, Lucia Viola^{1,2}, Stella Martínez¹, Carlos Carvajal¹, Oscar Arrieta³, Andrés F. Cardona^{1,4}

1. Unidad Funcional Clínica Tórax, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer (CTIC) Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.
2. Unidad Funcional Oncología Torácica, Fundación Neumológica Colombiana – FNC, Bogotá, Colombia.
3. Unidad de Tumores Torácicos, Instituto Nacional de Cancerología (INCan), México D.F., México.
4. Dirección de Investigación y Educación, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer (CTIC) Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.

Resumen

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer a nivel mundial. Las terapias blanco o dirigidas han revolucionado el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), mejorando de forma consistente los desenlaces, sin embargo, tan solo en alrededor de un tercio de los pacientes se logra identificar alguna alteración genómica que sea susceptible de tratamiento con las terapias dirigidas. De otra parte, casi que, de forma inevitable, los pacientes se harán resistentes a estas terapias, presentando progresión de la enfermedad. Otro aspecto para tener en cuenta es el limitado acceso a estas terapias en nuestros países, lo cual reduce de forma dramática las opciones de tratamiento. En este artículo discutiremos algunos de los avances en el diagnóstico y el tratamiento del CPCNP con alteraciones genómicas y sobre los nuevos desarrollos que se esperan en este campo. Aunque la mayoría de información se centra en la enfermedad avanzada, se abordarán también los avances de las terapias dirigidas en la enfermedad temprana.

Recibido:
Noviembre 1, 2023

Aceptado:
Noviembre 15, 2023

Correspondencia:
acardona@fctic.org

DOI: 10.56050/01205498.2312

Palabras clave: Cáncer de pulmón de célula no pequeña; Terapias blanco; Inhibidores tirocin-cinasa; EGFR.

Abstract

Lung cancer is the leading cause of cancer-related death worldwide. Targeted therapies have revolutionized the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC), consistently improving outcomes; however, it is possible to identify a genomic alteration that is amenable to treatment with targeted therapies in only about one-third of patients. However, patients will almost inevitably become resistant to these therapies, presenting with disease progression. Another aspect to consider is the limited access to these therapies in our country, which dramatically reduces treatment options. In this article, we discuss some of the advances in the diagnosis and treatment of NSCLC with genomic alterations by briefly discussing the new developments expected in this field. Although most of the information to be discussed will focus on advanced diseases, advances in targeted therapies for early disease will also be addressed.

Keywords: Non-small cell lung cancer; Targeted therapies; Tyrosine kinase inhibitors; EGFR.

Introducción

A nivel global, el cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer y la segunda neoplasia más frecuente (1). En Colombia, de acuerdo con la Agencia Internacional para la investigación en Cáncer (IARC) en su informe GLOBOCAN, se esperaban para el 2020 cerca de 6900 casos de cáncer de pulmón y 6090 muertes a causa de esta enfermedad, ocupando el quinto lugar en incidencia y el segundo lugar en mortalidad por cáncer respectivamente (2). En la década pasada, el paradigma del tratamiento del CPCNP, un subtipo que representa el 85% de todos los cánceres de pulmón, ha cambiado dramáticamente (3) gracias a la disponibilidad de biomarcadores que permiten seleccionar de mejor manera las terapias dirigidas y la inmunoterapia, principalmente (4).

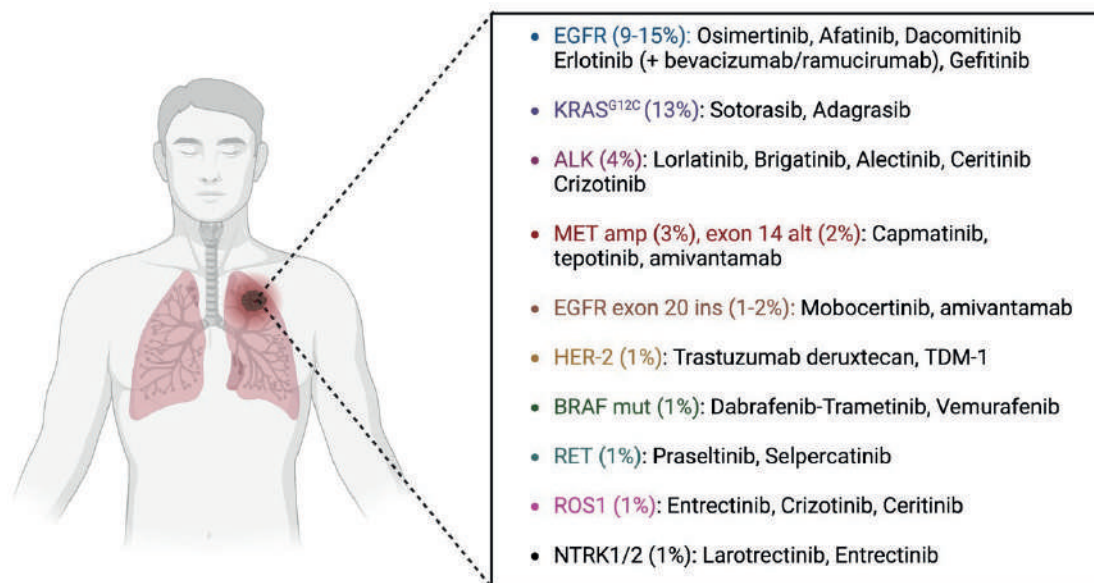
Desde los primeros estudios sobre la terapia dirigida con el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en el 2001, la terapia blanco continúa transformando el manejo del cáncer de pulmón con alteraciones genómicas (5). Actualmente los inhibidores de EGFR, ALK, RET, BRAF, ROS1,

NTRK, MET y KRAS están disponibles y muchos de estos son el estándar de tratamiento en la población de pacientes con alteraciones genómicas (Figura 1) (5). Desafortunadamente menos del 25% de los pacientes se benefician de estas terapias dirigidas y la resistencia se desarrolla casi de forma universal durante el tratamiento (6).

Para pacientes con CPCNP que tienen alteraciones del EGFR o ALK, la supervivencia media en la década pasada era menor a 2 años (7). Actualmente, con el uso de los inhibidores de nueva generación para EGFR o ALK, la mediana de supervivencia excede los 3 y 5 años respectivamente, un ejemplo fehaciente del impacto positivo de los avances de la terapia dirigida para el cáncer de pulmón (8,9). Los resultados de los estudios sobre inhibidores selectivos para mutaciones en KRAS-G12C (presente hasta en un 13% del CPCNP) y para mutaciones KRAS-G12D (presente hasta en un 4%) abre la posibilidad de nuevas terapias para alteraciones genómicas frecuentes y para las que tradicionalmente no se tenían opciones de trata-

CPCNP

CPCNP con alteraciones genómicas-terapias dirigidas



Amp=Amplificación; Alt=alteración; Mut=mutación; CPCNP=Cáncer de pulmón de célula no pequeña

Figura 1. Terapias dirigidas aprobadas de acuerdo a blanco molecular

miento dirigido (10). A continuación se presenta una visión sobre los principales avances a esperar en los próximos años en este campo del manejo del CPCNP.

Combinaciones de terapias blanco e inmunoterapia

Tomando como base el éxito de estas combinaciones en otras neoplasias, por ejemplo el cáncer renal, se han intentado estudios explorando las combinaciones de terapia dirigida e inmunoterapia en cáncer de pulmón, con poco éxito debido a su falta de eficacia y a su elevada toxicidad. Sin embargo, nuevas combinaciones guiadas por una selección de pacientes basada en biomarcadores podrían convertirse en alternativas novedosas de tratamien-

to. De forma general los pacientes con alteraciones de EGFR, ALK y ROS1 tienen tumores con poca infiltración tumoral de linfocitos (TIL) y baja carga mutacional (TMB), por lo que la respuesta a los tratamientos de inmunoterapia es baja (11). Existen algunas excepciones en aquellos pacientes con resistencia a las terapias dirigidas, en donde la expansión de clones resistentes pueden generar diversidad genómica y antigenicidad, lo cual potencialmente mejora la respuesta a la inmunoterapia (12).

Por otro lado, en aquellos pacientes con mutaciones en KRAS y BRAF V600E se ha observado un alto TMB, lo que abre la puerta a posibles combinaciones con inmunoterapia en estos escenarios. En presencia de alteraciones de KRAS y particularmente cuando se acompañan de comutaciones de p53,

existe un alto infiltrado linfocitario en la matriz tumoral extracelular, lo cual puede sugerir una mejor respuesta a la inmunoterapia (13). Por el contrario, pacientes con mutaciones de KRAS y STK11 (LKB1) tienen muy poca infiltración tumoral y son anérgicos al tratamiento con inmunoterapia (13). Se encuentran en curso algunos estudios con combinaciones de inhibidores de KRAS e inmunoterapia (NCT05920356). La pérdida de PTEN se ha asociado con un fenotipo tumoral inmunosupresor, con bajos recuentos de TILs, presencia de citoquinas inmunosupresoras y alta expresión de genes que median angiogénesis como VEGFA y STAT3 (14). Los pacientes con alta actividad de la vía PI3K se asocian con pérdida de PTEN, por lo que se han probado los inhibidores de PI3K en pacientes con CPCNP con mutaciones de PI3K(PI3KCA) y pérdida de PTEN, estrategia que no ha demostrado beneficio clínico (15).

Terapias dirigidas contra la angiogénesis

El bevacizumab, un anticuerpo monoclonal contra VEGFA, al parecer logra reversar al menos parcialmente la inmunosupresión generada en el microambiente tumoral, incluyendo la infiltración mieloide, mejorando la actividad de la inmunoterapia (16). En particular, las combinaciones de inmunoterapia y bevacizumab podrían incrementar las respuestas en pacientes con CPCNP y metástasis hepáticas (12). El hígado está asociado a la inducción de la tolerancia inmunológica a través de mecanismos como la inducción de células mieloides supresoras, células de Kupffer y células dendríticas que promueven vías inmunosupresoras afectando la activación de los linfocitos T efectoras (17). De esta forma, los pacientes con CPCNP con metástasis hepáticas podrían tener menor respuesta a la inmunoterapia (18).

Algunas terapias blanco tipo inhibidores de tirosina quinasa (ITK) contra los receptores de VEGF, por ejemplo lenvatinib, cabozantinib o sitravatinib, también podrían incrementar o resensibilizar

la célula tumoral al tratamiento con inmunoterapia. Existe información preliminar en estudios fase II que sugiere que la combinación de algunos de estos ITKS e inmunoterapia tienen actividad antitumoral en pacientes con CPCNP (19,20). Diversos estudios clínicos que combinan inhibidores de VEGFR e inmunoterapia están actualmente en curso y permitirán definir si estas combinaciones pueden ser una alternativa efectiva de tratamiento (NCT04471428, NCT03906071). De la misma forma, ramucirumab, un anticuerpo contra los receptores de VEGF (VEGFR), ha mostrado actividad antitumoral en combinación con inmunoterapia en pacientes con CPCNP que han progresado a la inmunoterapia, logrando revertir la resistencia a esta última (21).

Resistencia a las terapias dirigidas

Los mecanismos de resistencia a las terapias dirigidas son múltiples y diversos, pero en general se pueden agrupar en aquellos que disminuyen o impiden la unión del fármaco a su blanco terapéutico o la activación de vías alternas de señalización tumoral que eluden el objetivo del fármaco (22). Lo anterior ha llevado a desarrollo de terapias de siguiente generación que son más potentes en su unión al blanco terapéutico, así como a combinaciones de medicamentos que bloquean vías de señalización alternas o secundarias (22).

Resistencia a inhibidores del EGFR

Existen múltiples mecanismos de resistencia a los inhibidores EGFR que, como se mencionó anteriormente, pueden ser agrupados en aquellos que disminuyen la afinidad por el medicamento (denominados mecanismos on-target), activación de vías de señalización celular alternas (bypass) o incluso transdiferenciaciones a otros subtipos histológicos como tumores de célula pequeña (23, 24). La resistencia adquirida a los ITKS de EGFR de primera

(gefinitib, erlotinib) o segunda generación (afatinib, dacomitinib) en aproximadamente el 50% de los casos corresponde a la mutación T790M del exón 20 que reduce la afinidad de estos medicamentos a su sitio de unión (el bolsillo de unión de ATP) e incrementa la afinidad del ATP **(24,25)**. Con el uso generalizado de inhibidores de tercera generación como osimertinib para la mayoría de los casos de CPCNP con mutaciones comunes del EGFR (deleciones del Exón 19 y L858R), la importancia clínica de esta mutación de resistencia ha disminuido y han emergido mutaciones de resistencia a inhibidores de tercera generación, como por ejemplo la mutación on-target EGFR-C797S que disminuye la afinidad de osimertinib **(24,26,27)**.

También se han documentado mecanismos de resistencia a osimertinib por activación de vías de señalización alterna, incluyendo KRAS, BRAF, RET, ALK y ERBB2 **(26,27)**. La heterogeneidad de la resistencia a osimertinib ha limitado en parte el desarrollo de estrategias efectivas de tratamiento. En la actualidad la terapia más frecuentemente usada en este escenario es la quimioterapia basada en dupletas con platino o combinaciones de quimioterapia, inmunoterapia y bevacizumab **(24,28)**.

Existen múltiples estudios clínicos enfocados a los distintos mecanismos de resistencia a ITKs-EGFR. Estudios fase III están evaluando la combinación de quimioterapia con osimertinib (FLAURA 2) o agentes antiangiogénicos (EA5182) que pretenden retardar la aparición de clones resistentes **(24)**. De igual forma se están evaluando tratamientos contra EGFR y MET con anticuerpos biespecíficos como amivantamab en combinación con osimertinib (estudio MARIPOSA NCT04487080) **(27)**. Dos estudios grandes enfocados a casos con amplificación de MET, mecanismo frecuente de resistencia a osimertinib, están actualmente en curso (estudios SAVANNAH NCT03778229 y ORCHARD NCT03944772) **(27)**. Datos de estudios iniciales de combinaciones inhibidores EGFR con inhibidores MET (Osimertinib + sovinitib) muestran resultados atractivos de esta estrategia **(27)**.

Otra modalidad que se ha venido probando para vencer la resistencia a TKIs es la combinación de EGFR-TKIs y anticuerpos contra EGFR. La combinación de lazertinib, un EGFR-TKI de tercera generación, y amivantamab, un anticuerpo biespecífico contra EGFR-MET, ha demostrado efectividad con tasa de respuesta global (TRG) de 36% en pacientes que habían progresado a osimertinib **(29,30)**. En quienes el mecanismo de resistencia fue mediado por EGFR/MET, tuvieron una TGR del 47%, comparado con el 29% para aquellos cuyo mecanismo de resistencia no involucraba EGFR/MET. En 10 pacientes que tuvieron positividad para EGFR/MET por inmunohistoquímica, la TRG fue del 90% **(30)**. Un seguimiento del estudio CHRYSALIS-2 mostró efectividad en pacientes con múltiples tratamientos previos que habían progresado a osimertinib y a quimioterapia (TRG del 32% para pacientes en 3ra o 4ta línea de tratamiento y del 13% en 5ta línea) **(31)**.

Los anticuerpos conjugados con medicamentos (ADC, por sus siglas en inglés) constituyen otra estrategia novedosa para pacientes que presentan resistencia a los EGFR-TKIs. MRG003, un anticuerpo monoclonal conjugado con monometil auristatina E (MMAE), está siendo evaluado en un estudio fase II para pacientes con CPCNP EGFR mutados refractarios a otros tratamientos (NCT04838548). De la misma forma, Telizotuzumab vedotion (ABBV-399; teliso-v), un ADC anti c-MET, está evaluándose en combinación con osimertinib en pacientes que han progresado a osimertinib **(32)**. Patritumab deruxtecan, un ADC ERBB3/HER3, ha mostrado actividad en pacientes con resistencia a osimertinib con TRG del 36% y supervivencia libre de progresión (SLP) de 8.2 meses **(33)**. Actualmente se encuentra en curso con estudio fase III que compara patritumab deruxtecan contra quimioterapia en pacientes EGFR mutados que han fallado al tratamiento con EGFR-TKIs (NCT05338970). De igual manera, se encuentran en desarrollo TKIs de cuarta generación que buscan vencer la resistencia a otros TKIs. Por ejemplo, BLU-945 ha demostrado actividad en modelos preclínicos con mutaciones triples de

EGFR (delección exón 19 o L858R, T790 adquirida y C797S) y está siendo evaluado en estudios clínicos (NCT04862780) (34).

Resistencia a inhibidores de ALK

De la misma forma que para los inhibidores de EGFR en pacientes con traslocaciones ALK se presentan mecanismos de resistencia por mutaciones que disminuyen la afinidad del medicamento, mutaciones como L1196 M y G120R generan resistencia a ALK TKIS de primera y segunda generación (35). Lorlatinib, un ALK-TKI de tercera generación, mostró efectividad en pacientes que presentan estas mutaciones (36). En pacientes con mutaciones por activación de vías alternas a ALK, se encuentran en curso estudios clínicos que evalúan combinaciones de ALK TKIS e inhibidores MET o combinaciones ALK TKIs e inhibidores SHP2 (37). La **Tabla 1** muestra algunas de las nuevas alternativas o medicamentos para vencer resistencia en otros blancos terapéuticos distintos a EGFR y ALK.

Terapias dirigidas para la enfermedad no metastásica

Los pacientes en etapas clínicas II y IIIA (N1-N2) con mutaciones de EGFR, tratados con inhibidores de primera generación como gefitinib mostraron incremento. Los pacientes con etapas clínicas II y IIIA(N1-2) que presentan mutaciones de EGFR recibieron dos años de tratamiento con inhibidores de primera generación como gefitinib logrando un incremento en la supervivencia libre de recurrencia (SLR) luego de la resección quirúrgica en comparación con el uso de la quimioterapia con base en platino (38). Este beneficio no logró ser trasladado a una mejoría en supervivencia global (SG). Más recientemente, osimertinib demostró un beneficio substancial en sobrevida libre de recurrencia (SLR) con una reducción cercana al 80% de las recurrencias, comparado con placebo en pacientes en etapas clínicas IB a IIIA que fueron llevados a cirugía (39). El tratamiento con osimertinib fue administrado posterior a la quimioterapia adyuvante basada en platino o posterior a la cirugía en aquellos en quienes a criterio del investigador no fueran candidatos a quimioterapia adyuvante. Por primera vez una te-

Blanco Molecular	Medicamento
ROS1	Lorlatinib, Repotrectinib, Taletrectinib, Ensartinib
RET	TPX-0046; BOS172738
MET amplificaciones	Telisotuzumab Vedotin, TPX-0022
MET alteraciones exón 14	Savolitinib, Cabozantinib
KRASG12C mut	BI1823911, LY3537982, RM-032
BRAF mut	Inhibidores PAN-RAF: PLX8394, LY3009120, belvarafenib; Inhibidores ERK: GDC-0094
NTRK	Selitrectinib, Repotrectinib, Taletrectinib
HER-2	Pozotinib, Pirotinib

Tabla 1. Medicamentos nuevos o en desarrollo, distintos a terapias dirigidas anti-EGFR y ALK.

Mut=mutación

rapia dirigida contra EGFR como estrategia adyuvante logró demostrar beneficio en SG y hoy es un estándar de manejo ampliamente aceptado (40). Están en curso estudios para evaluar osimertinib como estrategia neoadyuvante (estudio NEOADAURA, NCT04351555)..

Para pacientes con traslocaciones ALK existen también estudios en curso que evalúan el papel de diferentes ALK-TKIS en el escenario adyuvante. El estudio ALCHEMIST (NCT02201992) está evaluando la utilidad de crizotinib como terapia adyuvante, y el estudio ALINA (NCT03456076) la de alectinib (37). Estos estudios han tenido que enfrentar dificultades importantes en la velocidad de reclutamiento y el tiempo que llevarán para mostrar resultados. En pacientes con distintas alteraciones genómicas como mutaciones V600E de BRAF, rearrreglos ALK, ROS1, RET o NTRK, se encuentran en curso estudios con múltiples terapias como estrategia perioperatoria en diseños tipo sombrilla (NCT04302025) (41).

Para pacientes con mutaciones en el exón 14 o amplificaciones de MET, se encuentran en curso un estudio fase II con capmatinib como tratamiento perioperatorio (NCT04926831), y para pacientes con traslocaciones RET, un estudio fase II con selpercatinib (NCT03157128) (41); ambos estudios tienen como objetivo principal la respuesta patológica mayor que ha sido postulada como un subrogado de SLR y que pudiera facilitar y acelerar la evaluación de los resultados en estudios con terapias dirigidas en enfermedad temprana.

Conclusiones y perspectivas hacia el futuro

La necesidad de desarrollar terapias y llevarlas de forma más eficiente a la práctica clínica supone un reto importante en el diseño de estudios clínicos. En las terapias dirigidas para el CPCNP existen numerosos ejemplos de tratamientos que han logrado aprobación al hacer una transición rápida desde estudios de fase I, que evidencian resultados significativos de

respuesta, hasta estudios por expansión de cohortes, y finalmente a estudios de registro (42). Todo esto exige que las entidades reguladoras locales comprendan esta nueva dinámica y no limiten la aprobación de estos tratamientos a la existencia de estudios clínicos de fase III que no se llevarán a cabo.

Como se mencionó, los diseños tipo sombrilla buscan evaluar múltiples terapias guiadas por biomarcadores. Se realizan varios estudios de este tipo en CNCNP, como los estudios BATTLE, Lung-MAP, S1400, Max Trial, entre otros (43-45). La modificación de los desenlaces tradicionales de los estudios clínicos por desenlaces subrogados suficientemente robustos podrá agilizar el desarrollo de nuevas terapias. La evaluación del ADN tumoral circulante (ctDNA) ofrece la posibilidad de desarrollar estudios adaptativos y podría modificar la forma de evaluar la respuesta a las terapias dirigidas (5). Por otra parte, la integración temprana de las terapias dirigidas en el tratamiento del CPCNP puede aumentar la posibilidad de curación de la enfermedad, lo cual es el principal objetivo en el tratamiento del cáncer de pulmón (46). Sin embargo, es fundamental evitar la exposición a tratamientos innecesarios que supongan riesgos de efectos secundarios para el paciente y una carga financiera considerable para los sistemas de salud. Para alcanzar estos objetivos, es esencial el desarrollo de estudios clínicos que combinen la genómica con los datos de eficacia (47).

La investigación clínica y traslacional ha transformado la detección y el manejo del cáncer de pulmón desde hace más de una década y se espera que continúe por el mismo rumbo. De hecho, en países desarrollados donde estos avances se han trasladado al cuidado de los pacientes, las tasas de mortalidad por cáncer de pulmón han descendido en cerca del 2% por año (48). Es urgente que en nuestros países se creen estrategias que permitan el acceso expedito a estos avances y el desarrollo de investigaciones que busquen caracterizar de mejor forma la enfermedad en nuestros pacientes.

Referencias

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(1):7-33.
2. Ferlay J EM, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today Lyon, France: International Agency for Research on Cancer [Internet]. GCO; [Consultado julio 1 de 2023]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today>.
3. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(5):584-94.
4. Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature*. 2018;553(7689):446-54.
5. Wang M, Herbst RS, Boshoff C. Toward personalized treatment approaches for non-small-cell lung cancer. *Nature Medicine*. 2021;27(8):1345-56.
6. Boumahdi S, De Sauvage FJ. The great escape: tumour cell plasticity in resistance to targeted therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2020;19(1):39-56.
7. Gridelli C, De Marinis F, Di Maio M, Cortinovis D, Cappuzzo F, Mok T. Gefitinib as first-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer with activating Epidermal Growth Factor Receptor mutation: implications for clinical practice and open issues. *Lung Cancer*. 2011;72(1):3-8.
8. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;382(1):41-50.
9. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim DW, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol*. 2020;31(8):1056-64.
10. Bar-Sagi D, Knelson EH, Sequist LV. A bright future for KRAS inhibitors. *Nature Cancer*. 2020;1(1):25-7.
11. Spigel DR, Schrock AB, Fabrizio D, Frampton GM, Sun J, He J, et al. Total mutation burden (TMB) in lung cancer (LC) and relationship with response to PD-1/PD-L1 targeted therapies. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(15_suppl):9017-.
12. Reck M, Mok TSK, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7(5):387-401.
13. Skoulidis F, Goldberg ME, Greenawalt DM, Hellmann MD, Awad MM, Gainor JF, et al. STK11/LKB1 Mutations and PD-1 Inhibitor Resistance in KRAS-Mutant Lung Adenocarcinoma. *Cancer Discov*. 2018;8(7):822-35.
14. Peng W, Chen JQ, Liu C, Malu S, Creasy C, Tetzlaff MT, et al. Loss of PTEN Promotes Resistance to T Cell-Mediated Immunotherapy. *Cancer Discov*. 2016;6(2):202-16.
15. Langer CJ, Redman MW, Wade JL, 3rd, Aggarwal C, Bradley JD, Crawford J, et al. SWOG S1400B (NCT02785913), a Phase II Study of GDC-0032 (Taselisib) for Previously Treated PI3K-Positive Patients with Stage IV Squamous Cell Lung Cancer (Lung-MAP Sub-Study). *J Thorac Oncol*. 2019;14(10):1839-46.
16. Hegde PS, Wallin JJ, Mancao C. Predictive markers of anti-VEGF and emerging role of angiogenesis inhibitors as immunotherapeutics. *Semin Cancer Biol*. 2018;52(Pt 2):117-24.
17. Crispe IN. Immune tolerance in liver disease. *Hepatology*. 2014;60(6):2109-17.
18. Tumei PC, Hellmann MD, Hamid O, Tsai KK, Loo KL, Gubens MA, et al. Liver Metastasis and Treatment Outcome with Anti-PD-1 Monoclonal Antibody in Patients with Melanoma and NSCLC. *Cancer Immunol Res*. 2017;5(5):417-24.
19. Taylor MH, Lee CH, Makker V, Rasco D, Dutkus CE, Wu J, et al. Phase IB/II Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma, Endometrial Cancer, and Other Selected Advanced Solid Tumors. *J Clin Oncol*. 2020;38(11):1154-63.
20. Neal JW, Lim FL, Felip E, Gentzler RD, Patel SB, Baranda J, et al. Cabozantinib in combination with atezolizumab in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients previously treated with an immune checkpoint inhibitor: Results from cohort 7 of the COSMIC-021 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(15_suppl):9610.
21. Reckamp KL, Redman MW, Dragnev KH, Minichiello K, Villaruz LC, Faller B, et al. Phase II Randomized Study of Ramucirumab and Pembrolizumab Versus Standard of Care in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Immunotherapy—Lung-MAP S1800A. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(21):2295-307.

22. Rotow J, Bivona TG. Understanding and targeting resistance mechanisms in NSCLC. *Nature Reviews Cancer*. 2017;17(11):637-58.
23. Nguyen KS, Kobayashi S, Costa DB. Acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancers dependent on the epidermal growth factor receptor pathway. *Clin Lung Cancer*. 2009;10(4):281-9.
24. Kim SY, Costa DB, Shibahara D, Kobayashi S, Halmos B. EGFR-Directed Therapy in Lung Cancer [Internet]. Cambridge: Cambridge University Press; [Consultado julio 1 de 2023]. Disponible en: <https://www.cambridge.org/core/elements/egfrdirected-therapy-in-lung-cancer/CB1CE2077A311230CA583CF2C44FC768>.
25. Yun CH, Mengwasser KE, Toms AV, Woo MS, Greulich H, Wong KK, et al. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(6):2070-5.
26. Piotrowska Z, Hata AN. Resistance to First-line Osimertinib in EGFR-mutant NSCLC: Tissue is the Issue. *Clin Cancer Res*. 2020;26(11):2441-3.
27. Passaro A, Janne PA, Mok T, Peters S. Overcoming therapy resistance in EGFR-mutant lung cancer. *Nat Cancer*. 2021;2(4):377-91.
28. Reck M, Mok T, Socinski MA, Jotte RM, Lim DW-T, Cappuzzo F, et al. 1293P IMpower150: Updated efficacy analysis in patients with EGFR mutations. *Annals of Oncology*. 2020;31:S837-S8.
29. Cho BC, Lee KH, Cho EK, Kim D-W, Lee J-S, Han J-Y, et al. 1258O Amivantamab (JNJ-61186372), an EGFR-MET bispecific antibody, in combination with lazertinib, a 3rd-generation tyrosine kinase inhibitor (TKI), in advanced EGFR NSCLC. *Annals of Oncology*. 2020;31:S813.
30. Bauml J, Cho BC, Park K, Lee KH, CHO EK, Kim D-W, et al. Amivantamab in combination with lazertinib for the treatment of osimertinib-relapsed, chemotherapy-naïve EGFR mutant (EGFRm) non-small cell lung cancer (NSCLC) and potential biomarkers for response. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(15_suppl):9006-.
31. Shu CA, Goto K, Ohe Y, Besse B, Park K, Wang Y, et al. 1193MO Amivantamab plus lazertinib in post-osimertinib, post-platinum chemotherapy EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC): Preliminary results from CHRYSALIS-2. *Annals of Oncology*. 2021;32:S952-S3.
32. Camidge DR, Morgensztern D, Heist RS, Barve M, Vokes E, Goldman JW, et al. Phase I Study of 2- or 3-Week Dosing of Telisotuzumab Vedotin, an Antibody-Drug Conjugate Targeting c-Met, Monotherapy in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2021;27(21):5781-92.
33. Janne PA, Baik C, Su WC, Johnson ML, Hayashi H, Nishio M, et al. Efficacy and Safety of Patritumab Deruxtecan (HER3-DXd) in EGFR Inhibitor-Resistant, EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Discov*. 2022;12(1):74-89.
34. Schalm SS, Dineen T, Lim SM, Park CW, Hsieh J, Woessner R, et al. 1296P BLU-945, a highly potent and selective 4th generation EGFR TKI for the treatment of EGFR T790M/C797S resistant NSCLC. *Annals of Oncology*. 2020;31:S839.
35. Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, Friboulet L, Leshchiner I, Katayama R, et al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer Discov*. 2016;6(10):1118-33.
36. Shaw AT, Felip E, Bauer TM, Besse B, Navarro A, Postel-Vinay S, et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(12):1590-9.
37. Lee M, Abu Rous F, Borczuk A, Liu S, Gadgeel S, Halmos B. Targeting Oncogenic Driver Mutations in Lung Cancer. [Internet]. Cambridge: Cambridge University Press; [Consultado julio 1 de 2023]. Disponible en: <https://www.cambridge.org/core/elements/targeting-oncogenic-driver-mutations-in-lung-cancer/5B47B1A513EE77DBA1EAA43030656C08>.
38. Zhong WZ, Wang Q, Mao WM, Xu ST, Wu L, Shen Y, et al. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-IIIa (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):139-48.
39. Wu YL, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1711-23.
40. Tsuboi M, Herbst RS, John T, Kato T, Majem M, Grohe C, et al. Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR-Mutated NSCLC. *N Engl J Med*. 2023.
41. Chaft JE, Shyr Y, Sepesi B, Forde PM. Preoperative and Postoperative Systemic Therapy for Operable Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(6):546-55.
42. Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, Kim DW, Camidge DR, Solomon BJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Ann Oncol*. 2019;30(7):1121-6.
43. Kim ES, Herbst RS, Wistuba II, Lee JJ, Blumenschein GR, Jr, Tsao A, et al. The BATTLE trial: personalizing therapy for lung cancer. *Cancer Discov*. 2011;1(1):44-53.

44. Herbst RS, Gandara DR, Hirsch FR, Redman MW, LeBlanc M, Mack PC, et al. Lung Master Protocol (Lung-MAP)-A Biomarker-Driven Protocol for Accelerating Development of Therapies for Squamous Cell Lung Cancer: SWOG S1400. *Clin Cancer Res.* 2015;21(7):1514-24.
45. Middleton G, Fletcher P, Popat S, Savage J, Summers Y, Greystoke A, et al. The National Lung Matrix Trial of personalized therapy in lung cancer. *Nature.* 2020;583(7818):807-12.
46. Vasan N, Baselga J, Hyman DM. A view on drug resistance in cancer. *Nature.* 2019;575(7782):299-309.
47. Palmer AC, Sorger PK. Combination Cancer Therapy Can Confer Benefit via Patient-to-Patient Variability without Drug Additivity or Synergy. *Cell.* 2017;171(7):1678-91 e13.
48. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(1):7-33.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Avances presentes y futuros en el tratamiento del cáncer esofagogástrico

Present and future advances in the treatment of esophagogastric cancer

Carlos E. Bonilla^{1,2}, Vaneza Ávila^{2,3}, Paola Jiménez^{1,2}, Alejandro González^{2,4}, Felipe Canro^{2,3}, Jesús García-Foncillas^{5,6}

1. Unidad Funcional de Tumores Gastrointestinales, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.
2. Grupo de Investigación GIGA, CTIC/Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.
3. Unidad Funcional Asistencial Hospitalización, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.
4. Unidad Funcional Asistencial Radioterapia, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.
5. División de Oncología Traslacional; Instituto de Investigación Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España.
6. Departamento de Oncología; Escuela de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, España.

Resumen

El cáncer esofagogástrico es un problema de salud pública a nivel mundial y una de las principales causas de mortalidad principalmente en países de ingresos medios y bajos con aumento importante en lugares con estilos de vida occidental. A pesar de los avances significativos en la última década en relación con biomarcadores y tratamiento, persiste con cifras de supervivencia bajas, lo que indica la necesidad de estrategias de medicina de precisión en terapia dirigida molecularmente. Esta revisión analiza el panorama actual de diagnóstico con perfil molecular y tratamiento en los diferentes escenarios de enfermedad temprana, localmente avanzada y metastásica en cáncer esofagogástrico y los desafíos de los avances a futuro de desarrollo y evolución de nuevos biomarcadores y objetivos terapéuticos emergentes como las técnicas quirúrgicas, el progreso de la radioterapia, terapia dirigida, génica e inmunoterapia, que aumentan la esperanza en el tratamiento y abordaje de estas enfermedades.

Recibido:
Noviembre 1, 2023

Aceptado:
Noviembre 15, 2023

Correspondencia:
cbonilla@ftic.org

DOI: 10.56050/01205498.2313

Palabras clave: Cáncer gástrico; Cáncer de esófago; Unión esofagogástrica; Tratamiento; Avances.

Abstract

Esophagogastric cancer is a global public health problem. It continues to be one of the leading causes of mortality, mainly in low- and middle-income countries, with a significant increase in places with Western lifestyles. Despite the advances that have increased in the last decade concerning biomarkers and treatment, low survival rates persist. This indicates the need for precision medicine strategies in molecularly targeted therapy. This review analyzes the current panorama of diagnosis with molecular profiling and treatment in the different scenarios of early, locally advanced, and metastatic disease in esophagogastric cancer and the challenges of future advances in the development and evolution of new biomarkers and emerging therapeutic targets such as surgical techniques, the progress of radiotherapy, targeted therapy, gene therapy and immunotherapy, which increase hope in the treatment and approach of these diseases.

Keywords: Gastric cancer; Esophageal cancer; Esophago-gastric junction; Treatment; Advances.

Introducción

Los cánceres de estómago y esófago son causa importante de morbilidad y mortalidad a nivel mundial; sumados representan la cuarta causa más frecuente de cáncer y la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo, con cerca de 1.7 millones de casos nuevos y 1.3 millones de muertes al año (1). En Colombia son un importante problema de salud pública: el cáncer gástrico (CG) es, de acuerdo con diversas fuentes, la primera causa de muerte por cáncer en el país (2,3). El cáncer esofagogástrico (CEG) se considera en general de mal pronóstico y las cifras de supervivencia a largo plazo siguen siendo bajas. En Estados Unidos, al tener en cuenta todos los estadios, la supervivencia específica a 5 años es de 21,7 % para cáncer de esófago (CE) (4) y de 35,7 % para CG (5).

El progreso de los tratamientos en esta enfermedad comparado con el de otros cánceres ha sido lento, sin embargo, en la última década se presentaron avances gracias a la aplicación de diferentes ciencias “ómicas”, la identificación de nuevos biomarcadores, el refinamiento de técnicas quirúrgicas, la evolución de la radioterapia y el desarrollo de nuevos tra-

tamientos como terapias dirigidas (blanco), terapia inmunológica y terapia génica, que hacen pensar en un futuro alentador. En esta revisión se presentan algunos de los avances recientes y potenciales avances futuros en el tratamiento del CEG.

Diagnóstico y biomarcadores

Cuando se habla de CE se hace referencia habitualmente a dos patologías principales que son los subtipos escamocelular (EE) y adenocarcinoma (6). El primero sigue siendo mayoritario a nivel mundial, pero el segundo ha tenido un incremento progresivo debido a su asociación con factores de riesgo que hacen parte de lo que se ha llamado un estilo de vida occidental que incluye reflujo gastroesofágico, obesidad, ingesta de alimentos procesados y sedentarismo (6,7). En CG, más del 90% de casos corresponden a adenocarcinomas y cerca del 10% a tumores poco frecuentes como los de estirpe neuroendocrina, mesenquimal, melanomas y linfomas. Las clasificaciones histológicas más utiliza-

das en adenocarcinoma son las de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (subtipos tubular, papilar, poco cohesivo incluyendo los de células en anillo de sello, mucinosos y mixtos) (8) y la clasificación de Lauren (subtipos intestinal, difuso y mixto) (9).

Aunque las clasificaciones histológicas continúan vigentes, pues los diferentes subtipos tienen factores de riesgo, características clínicas, patológicas y pronósticas diferentes, en la actualidad se considera necesario realizar estudios adicionales que permitan definir mejor el pronóstico y el tratamiento de los pacientes (11-14) y poder acercarse cada vez más a la promesa de una medicina de precisión. La incorporación de nuevas tecnologías y de diferentes ciencias “ómicas” como la genómica, transcriptómica, metabolómica, proteómica, entre otras, junto con la biología computacional y la informática, ha permitido profundizar el conocimiento de la enfermedad e identificar biomarcadores pronósticos y predictivos de sensibilidad o de resistencia

a algunos tratamientos. El mejor conocimiento de la enfermedad y de sus características moleculares ha permitido la aparición de consensos de clasificación molecular como los del Atlas de Genoma en Cáncer (TCGA) (15,16) y el del Asian Cancer Research Group (ACRG) (17).

La clasificación del TCGA propone 4 subtipos molecularmente distintos en CG: adenocarcinoma asociado a Virus de Epstein Barr (VEB), adenocarcinoma asociado a alta inestabilidad microsatelital (MSI-H), adenocarcinoma genómicamente estable (usualmente asociado al subtipo histológico difuso) y el adenocarcinoma con inestabilidad cromosómica (CIN, asociado con subtipo intestinal) (16). En tanto, la clasificación asiática caracterizó 4 subtipos de adenocarcinoma: asociado a MSI-H, estable en microsatélites (MSS) con TP53+, MSS con TP53(-), MSS con transición epitelio mesénquima (TEM).

La **Figura 1** presenta las clasificaciones moleculares del TCGA y del ACRG.

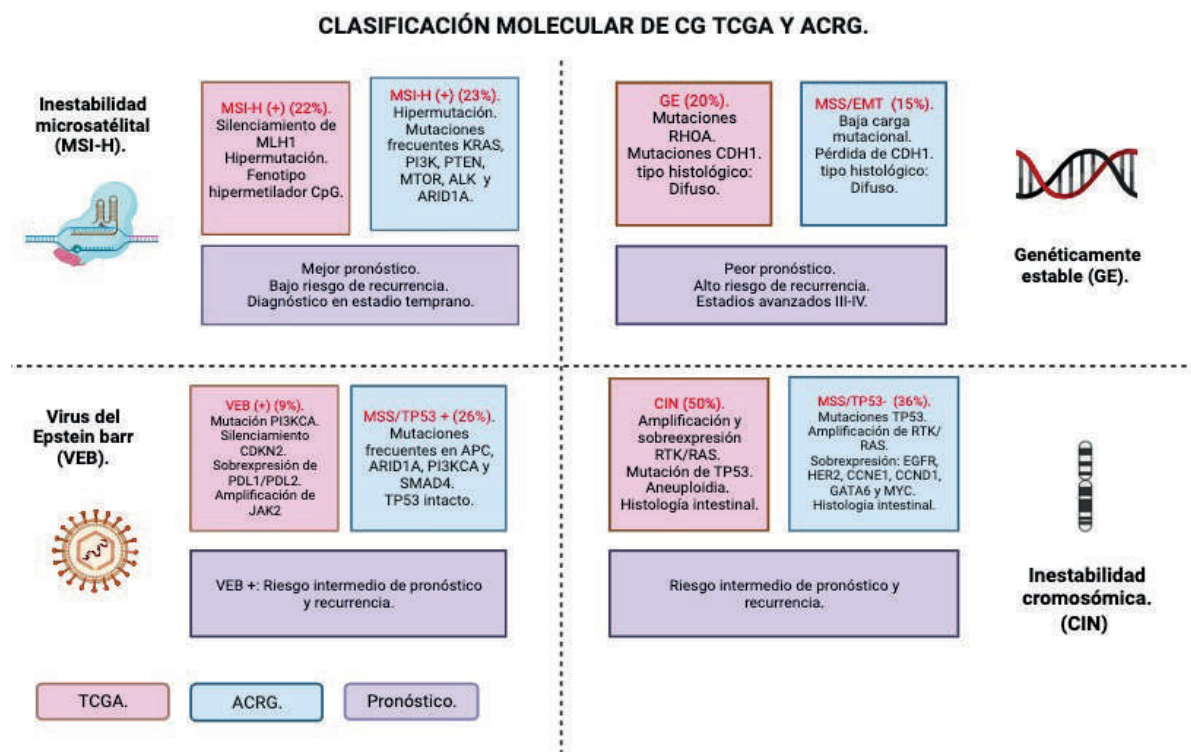


Figura 1. Clasificaciones moleculares de CG según el TCGA y el ACRG.

En CG se han identificado múltiples biomarcadores que pueden ser útiles para definir el pronóstico y predecir respuesta o resistencia a ciertos tratamientos, como por ejemplo la sobreexpresión o amplificación del Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), la inestabilidad microsatelital alta (MSI-H) o la deficiencia del sistema de reparación de emparejamiento erróneo (d-MMR), la expresión de PD-L1, la Claudina-18, el VEB, el receptor de factor de crecimiento fibroblástico 2b (FGFR), el receptor neurotrópico de la quinasa para la tropomiosina (NTRK) entre otros. Otros biomarcadores como la carga mutacional tumoral (TMB por sus iniciales en inglés) o la expresión de LAG-3 se encuentran en estudio y aún no han sido validados como factores pronósticos o predictivos en CG (18). La identificación de estos biomarcadores es uno de los avances más importantes en el conocimiento de la enfermedad en la última década,

pues algunos tratamientos indicados por biomarcador han permitido mejorar los desenlaces de eficacia. En la **Figura 2** se presenta el impacto de diferentes terapias indicadas por biomarcador en la reducción de riesgo relativo de muerte en CG.

Cirugía

La cirugía sigue siendo considerada como el pilar del tratamiento potencialmente curativo en CEG no metastásico. El objetivo de la cirugía en estos casos es lograr una resección completa con márgenes quirúrgicos negativos o R0, pues el grado de resección quirúrgica es uno de los factores pronósticos más importantes en CEG (19). La historia de la cirugía en CEG se remonta al año 1877 cuando Vincenz Czerny, profesor de la Universidad de Heidelberg, realiza la primera esofagectomía (20) y a 1881 cuando Theodore Billroth, de la Escuela

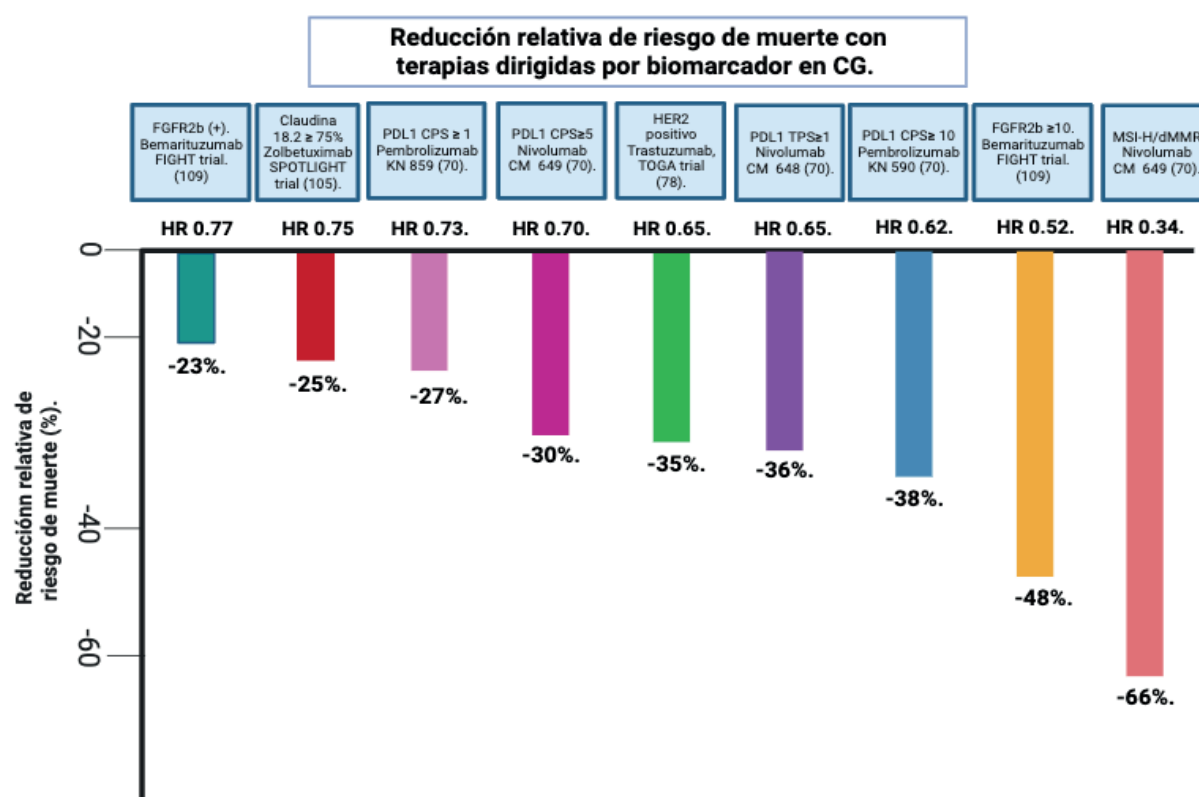


Figura 2. Reducción relativa del riesgo de muerte con terapias dirigidas por biomarcador en CG.

Quirúrgica de Viena, realiza la primera gastrectomía exitosa (21). Desde entonces, las técnicas quirúrgicas han ido evolucionando, pasando de ser máximamente a mínimamente invasivas.

Cirugía endoscópica

Un avance quirúrgico importante ha sido el desarrollo de técnicas de cirugía endoscópica en bloque para resección de la mucosa (REM) o disección submucosa (DEM) de CEG, altamente eficaces en pacientes seleccionados. En CE se puede contemplar cirugía endoscópica en carcinomas en estadios *in situ*, T1a (compromiso hasta mucosa) y algunos T1b superficial (compromiso hasta la parte más superficial de la submucosa ó sm1, profundidad de invasión < 500 um) sin ulceración, ni compromiso nodal ni invasión linfovascular. En histología adenocarcinoma no hay evidencia que permita recomendar consistentemente REM o DES, pero en general las guías recomiendan la REM en lesiones pequeñas y DES en lesiones > 15mm (11). En CG la cirugía endoscópica está indicada en tumores Tis y T1a (confinados a mucosa), con grados de diferenciación 1 a 2, de hasta 2 cm de diámetro mayor, sin ulceración. Se han descrito algunos criterios expandidos en los que se han ampliado. Hay algunos criterios expandidos como: grados 1-2 sin ulceración y de cualquier diámetro; grados 1 a 2 con ulceración y diámetro de hasta 3 cm; grado 3 sin ulceración y diámetro de hasta 2 cm; y tumores sm1 < 500 um (12).

Cirugía mínimamente invasiva

En CE estadios T2 a T4a sin compromiso a distancia se han descrito varias técnicas quirúrgicas como la esofagectomía radical transtorácica de Ivor Lewis modificada (toracotomía derecha y laparotomía) para CE distal, la esofagectomía de McKeown (toracotomía derecha seguida de laparotomía y anastomosis cervical) para CE torácico medio y superior, la esofagectomía transhiatal

(laparotomía y anastomosis cervical) para CE distal en pacientes frágiles (23). En CG localizado o localmente avanzado el manejo quirúrgico es la gastrectomía radical que puede ser total o subtotal (especialmente en tumores distales y siempre que se aseguren bordes libres) y una disección ganglionar que puede ser D1 extendida o D2 en centros altamente especializados (9). Aunque en múltiples centros el abordaje quirúrgico sigue siendo mayoritario, los abordajes mínimamente invasivos con laparoscopia o asistidos por robot están ganando terreno, pues algunos estudios han demostrado desenlaces oncológicos similares a las técnicas abiertas con mayor seguridad y menores complicaciones postoperatorias (24-26).

A su vez, dentro de los abordajes mínimamente invasivos, la gastrectomía robótica respecto a la laparoscópica parece asociarse con menores pérdidas de sangre durante la cirugía, menor dolor postoperatorio, recuperación más rápida y menor tiempo de estancia hospitalaria (27,28), pero con algunas desventajas como mayor tiempo operatorio, mayores costos y disponibilidad limitada solo a centros muy especializados (28). En pacientes con CG estadio IB o mayor que se consideren potenciales candidatos quirúrgicos se recomienda laparoscopia estadificatoria para descartar carcinomatosis oculta radiológicamente y en casos de enfermedad avanzada o con sospecha de carcinomatosis peritoneal se podría considerar también laparoscopia para definir el índice de carcinomatosis peritoneal (ICP) que cuantifica la extensión de la carcinomatosis (12).

Cirugía peritoneal

La citorreducción peritoneal con o sin quimioterapia hipotérmica intraperitoneal (HIPEC) puede tener también un papel en el manejo de carcinomatosis peritoneal por CG, pudiendo mejorar la supervivencia en estos pacientes. Sin embargo, requiere una enfermedad confinada a peritoneo y un ICP menor al de otras patologías en las que se realiza este procedimiento. Algunos estudios de

cáncer gástrico han sugerido un punto de corte de ICP < 12 y otros estudios han encontrado mejores resultados con un punto de corte < 7 (29,30).

Gastrectomía en enfermedad avanzada

En presencia de enfermedad avanzada irreseccable o metastásica, clásicamente los pacientes se consideraban por fuera de cualquier estrategia de resección gástrica, sin embargo, algunos pacientes bien seleccionados (especialmente aquellos con enfermedad metastásica a un sólo órgano) podrían beneficiarse de gastrectomía paliativa o de una gastrectomía de conversión (después de manejo sistémico inicial). El ensayo clínico fase III REGATTA que ofreció gastrectomía paliativa como manejo inicial en enfermedad metastásica no encontró beneficio de supervivencia con la cirugía (31), no obstante, otros ensayos clínicos como el FLOT-3 (32), análisis de bases de datos (33) y metaanálisis de estudios observacionales (34) sugieren que en pacientes seleccionados, con enfermedad metastásica limitada, el manejo de gastrectomía después de un manejo sistémico inicial puede mejorar los desenlaces clínicos de los pacientes. Otra potencial ventaja de la gastrectomía en el contexto paliativo es que puede disminuir los riesgos de obstrucción, perforación y sangrado y además, es un procedimiento seguro, con tasas de complicaciones similares a las de otros procedimientos netamente paliativos que no buscan impactar la supervivencia como la gastroyeyunostomía (35).

Cirugía de resección de metástasis en CEG

La resección de las metástasis en pacientes con CEG avanzado es una estrategia que ha ganado popularidad para aquellos pacientes con enfermedad oligometastásica, definida como el compromiso metastásico hasta de 1 órgano con ≤ 3 metástasis, o metástasis a 1 estación ganglionar extra-regional (36). Hay evidencia creciente que sugiere que estos

pacientes pueden beneficiarse de procedimientos como metastasectomía hepática (37) y pulmonar (38), aunque de esta última la evidencia es menor.

Quimioterapia citotóxica

Los agentes de quimioterapia citotóxica en CEG tuvieron una época de especial desarrollo entre los años 1970's y los primeros años del 2000, cuando se documentó el beneficio de medicamentos que aún hoy en día siguen siendo parte fundamental del armamentario terapéutico como las fluoropirimidinas (5-fluorouracilo, capecitabina), platinos (cisplatino, oxaliplatino, carboplatino), taxanos (paclitaxel, docetaxel) e irinotecán (39). Desde entonces, los nuevos desarrollos en agentes citotóxicos han sido escasos y los avances en este campo han consistido en realizar combinaciones con varios agentes citotóxicos o con terapia blanco o inmunoterapia.

En CE operable o potencialmente operable se aconseja usualmente una terapia multimodal con quimiorradioterapia concomitante seguida de cirugía (protocolo CROSS) (40) o en histología de adenocarcinoma podría brindarse quimioterapia perioperatoria: antes y después de cirugía (protocolo FLOT-4) (41). No se han demostrado diferencias de supervivencia de una estrategia frente a otra, pero en el ensayo NeoAegis se encontró que la quimiorradioterapia neoadyuvante CROSS *versus* quimioterapia sola, mejora las tasas de regresión tumoral, probabilidad de enfermedad N0, de respuesta patológica completa y de tasas de resección R0 (42). Un metaanálisis de datos individuales publicado no encontró diferencias estadísticamente significativas, pero sí una tendencia de mayor supervivencia global (SG) que parece favorecer a la quimiorradioterapia (43).

En enfermedad irreseccable se sigue considerando como un estándar la quimiorradioterapia concomitante definitiva, con dosis mayores de radioterapia y más tiempo de quimioterapia, con 5-fluorouracilo más cisplatino (44), 5-fluorouracilo más oxaliplatino (FOLFOX) (45) o el llamado CROSS extendi-

do con 6 semanas de carboplatino y paclitaxel junto a radioterapia (46). En CG no metastásico resecable se tienen como opciones de tratamiento: la quimioterapia perioperatoria (antes y después de cirugía) siendo de elección el protocolo FLOT-4 con 5-fluorouracilo, oxaliplatino y docetaxel (41) ó la cirugía inicial seguida de quimioterapia adyuvante con capecitabina y oxaliplatino (47) ó con capecitabina y cisplatino (48). No hay claridad de cuál abordaje (quimioterapia perioperatoria o cirugía inicial seguida de quimioterapia adyuvante) es el ideal. Solo se han publicado dos ensayos clínicos aleatorizados que han intentado resolver esta pregunta: el ensayo RESOLVE mostró que la estrategia de quimioterapia perioperatoria se asoció con mejoría de las tasas de resección R0 y de la SLE a 3 años, en pacientes con CG estadio T4a con ganglio positivo, o T4b, pero están pendientes datos de SG (49). El estudio PRODIGY mostró que la estrategia perioperatoria mejoró la SLE a 3 años y la tasa de resección R0 en pacientes con tumores T2-T3 con ganglio positivo o pacientes con tumores T4 (50). En conclusión, ambos abordajes son aceptables en la medida que se pueda asegurar una resección R0.

En CEG metastásico se prefieren dupletas de quimioterapia (fluoropirimidinas y platinos), combinadas con agentes de terapia dirigida o de inmunoterapia en quienes tienen biomarcadores predictivos de respuesta a ellos (8,9). Para segunda línea de tratamiento en CG metastásico no candidatos a terapia dirigida, el manejo estándar actual es la combinación de paclitaxel más ramucirumab (51) o la combinación de 5-fluorouracilo con irinotecán y ramucirumab (52). En pacientes con CG metastásico y al menos 2 líneas de tratamiento previo para la enfermedad avanzada, trifluridina/tipiracilo (TAS-102) demostró en un ensayo fase III *versus* placebo, mejoría en desenlaces de SG, supervivencia libre de progresión (SLP) y beneficio clínico con respecto a placebo, constituyéndose en uno de los pocos avances de quimioterapia citotóxica en los últimos años (53). La vía de administración de medicamentos citotóxicos es otro avance a considerar. Estudios pequeños han sugerido un potencial efecto beneficioso de la quimioterapia

intraarterial en pacientes con CG metastásico en desenlaces como la SG, TRG y paliación de algunos síntomas como la obstrucción (54,55).

La quimioterapia vía intraperitoneal se ha evaluado en varios escenarios de CG. El más estudiado es la quimioterapia peritoneal hipertérmica (HIPEC) después de una citorreducción peritoneal completa, que en algunos estudios se ha asociado con mejoría de los desenlaces de supervivencia (56), sin embargo, por la calidad de la evidencia, y teniendo en cuenta que la mayoría de los ensayos clínicos se han realizado en Asia y no han sido replicados en otras latitudes, la mayoría le sigue considerando un abordaje experimental. Otras potenciales indicaciones de quimioterapia intraperitoneal en estudio son: tratamiento neoadyuvante en CG irresecable o con resecabilidad limítrofe (57) y el tratamiento adyuvante después de cirugía curativa en pacientes con CEG de alto riesgo (especialmente aquellos con tumores T4) en los que parece disminuir el riesgo de recaída (58,59).

Una técnica novedosa y promisorio es la administración intraperitoneal presurizada de aerosoles de quimioterapia (PIPAC), que empieza a mostrar resultados en los escenarios neoadyuvante, adyuvante, en carcinomatosis limitada junto a citorreducción peritoneal (60) y también en el escenario netamente paliativo de carcinomatosis extensas estudios sugieren que puede mejorar la SG y reducir la necesidad de paracentesis y de hospitalizaciones (61).

Inmunoterapia con inhibidores de puntos de chequeo inmunológico (ICI)

Una de las características del cáncer es la evasión de respuesta inmune por parte de las células tumorales, por lo que restaurar la inmunidad antitumoral puede ser una forma efectiva de tratamiento (62-66). La inmunoterapia antitumoral se describió en medicina desde finales del siglo XIX con la llamada toxina de Coley, pero la introducción de tratamientos inmunológicos anticáncer con evidencia

científica de eficacia y toxicidad en múltiples tipos tumorales ocurre hacia finales de la década del 2010 con el advenimiento de los ICI. Estos medicamentos inhiben puntos de control negativo (inhibitorios) del linfocito T, lo cual puede resultar en estimulación del mismo para iniciar una respuesta antitumoral (67).

Los ICI han sido uno de los avances más notables en el tratamiento sistémico de pacientes con CEG en los últimos años. Ellos comprenden varios tipos de agentes como inhibidores del receptor CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4) como ipilimumab o tremelimumab, inhibidores del PD-1 (programmed cell death 1 receptor) como pembrolizumab, nivolumab, dostarlimab, sintilimab, tislelizumab, camrelizumab ó retifanlimab y los anticuerpos inhibidores del PD-L1 (ligando de PD-1) como atezolizumab, avelumab o durvalumab, y los inhibidores de LAG-3 (lymphocyte activation gene-3) como relatlimab, tebotelimab y favezelimab (68).

Los ICI, con algunas excepciones, han demostrado eficacia en diferentes líneas de tratamiento de CEG avanzado en múltiples ensayos clínicos fase I a III (69,70). Con algunas excepciones, los ICI han mejorado la SG y las tasas de respuesta global (TRG), especialmente en aquellos con pacientes con expresión de PD-L1 en inmunohistoquímica (con puntos de corte y plataforma variable en los diferentes estudios) y en quienes presentan inestabilidad microsatelital alta (MSI-H) o deficiencia del sistema de reparación por emparejamiento erróneo (d-MMR) (70). Por ejemplo, en CE un tumor con puntaje de proporción (TPS) ≥ 1 para nivolumab o un puntaje combinado (CPS) ≥ 10 para pembrolizumab, y en CG un CPS ≥ 5 para nivolumab, y un CPS ≥ 1 o ≥ 10 para pembrolizumab, permite seleccionar una población que se beneficia más de la adición de ICI al tratamiento, con una reducción del riesgo relativo de muerte cercana al 35% (71). En población de CG metastásico con MSI-H o d-MMR el beneficio es aún mayor: en el metaanálisis de Pietrantonio y cols., la adición de ICI se asoció a una reducción del riesgo relativo de

muerte del 66% (72). La expresión del Virus Epstein Barr (VEB) también parece definir un subgrupo de pacientes con CG con muy buena respuesta a ICI, pero como es un hallazgo infrecuente, no se ha cuantificado el impacto sobre la reducción de riesgo relativo de progresión o muerte. En estudios pequeños se reporta que en presencia de VEB los ICI obtienen TRG de entre 20 y 100 % (73).

La gran mayoría de estudios de ICI se han realizado en pacientes con HER2 negativo o no conocido, pero un ensayo clínico fase III recientemente reportó datos de un análisis interino planificado, encontrando que la combinación de quimioterapia + trastuzumab + pembrolizumab con respecto al tratamiento convencional de quimioterapia + trastuzumab mejoró la TRG (74,4% *vs.* 51,9%) (74). Aunque los resultados finales están pendientes, los datos a la fecha se han considerado tan robustos que llevaron a la aprobación temprana de esta indicación por la Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos y recibió una recomendación positiva para aprobación por parte del Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) de la European Medicines Agency (EMA) en Europa.

En enfermedad no metastásica, el estudio CheckMate-577 mostró que pacientes con CE localizado que habían recibido quimiorradioterapia preoperatoria y cirugía y que en la patología quirúrgica tenían algún grado de enfermedad residual activa, el nivolumab adyuvante duplicó la mediana de SLE (22,4 *vs.* 11,0 meses), con HR de 0,69 (IC95 % 0,56 - 0,86), con datos de SG pendientes (75). En la neoadyuvancia el estudio fase II NEONIPIGA mostró que en pacientes con CEG con MSI-H / dMMR, el tratamiento neoadyuvante con ICI (nivolumab + ipilimumab) logró tasas de respuesta patológica completa de 59 % (76). Este es un hallazgo muy importante porque podría indicar, con estudios confirmatorios futuros, la posibilidad de que un subgrupo de pacientes pueda ser curados sin requerimientos de cirugía ni radioterapia ni citotóxicos.

Hay varios ensayos clínicos fase II y III en curso de ICI como parte de un tratamiento de quimio-

rradioterapia definitiva en CE o con quimioterapia en contexto neoadyuvante o adyuvante. De resultar positivos, es posible que en los próximos años los ICI se incorporen al manejo de pacientes con CEG no metastásico (71). Están en estudio otras estrategias de combinación de ICI junto a otros agentes de quimioterapia, terapias blanco, antian-giogénicos o varias formas de inmunoterapia. En la **Figura 3** se presentan algunos de los principales estudios con ICI en CEG en diferentes líneas de tratamiento.

Terapia dirigida Anti-HER-2

El HER2 es un proto-oncogen que se encuentra amplificado o sobreexpresado en cerca del 20 % de pacientes con adenocarcinoma gástrico, especialmente en aquellos de subtipo intestinal (77). El trastuzumab, primer anticuerpo monoclonal anti-

HER2, se usa en pacientes con CG HER2 positivo (aquellos con sobreexpresión o amplificación) desde el año 2010 después de la publicación del ensayo fase III ToGA (Trastuzumab for Gastric Cancer) en primera línea de enfermedad metastásica. En estos pacientes la adición de trastuzumab a la quimioterapia convencional de primera línea redujo el riesgo relativo de morir un 35% comparado con la quimioterapia sola (78). Sin embargo, los datos de inhibición de HER2 no son tan robustos como en cáncer de mama, pues otras terapias antiHER2 como lapatinib y pertuzumab no lograron beneficio significativo (79,80).

Se han evaluado algunos conjugados droga anti-cuerpo (ADC) con terapia antiHER2 con resultados disímiles: trastuzumab emtansina (T-DM1) tuvo resultados negativos en segunda línea de tratamiento de enfermedad metastásica (81), pero trastuzumab deruxtecán en el ensayo clínico DESTINY GASTRIC-01 demostró mejoría de la SG,

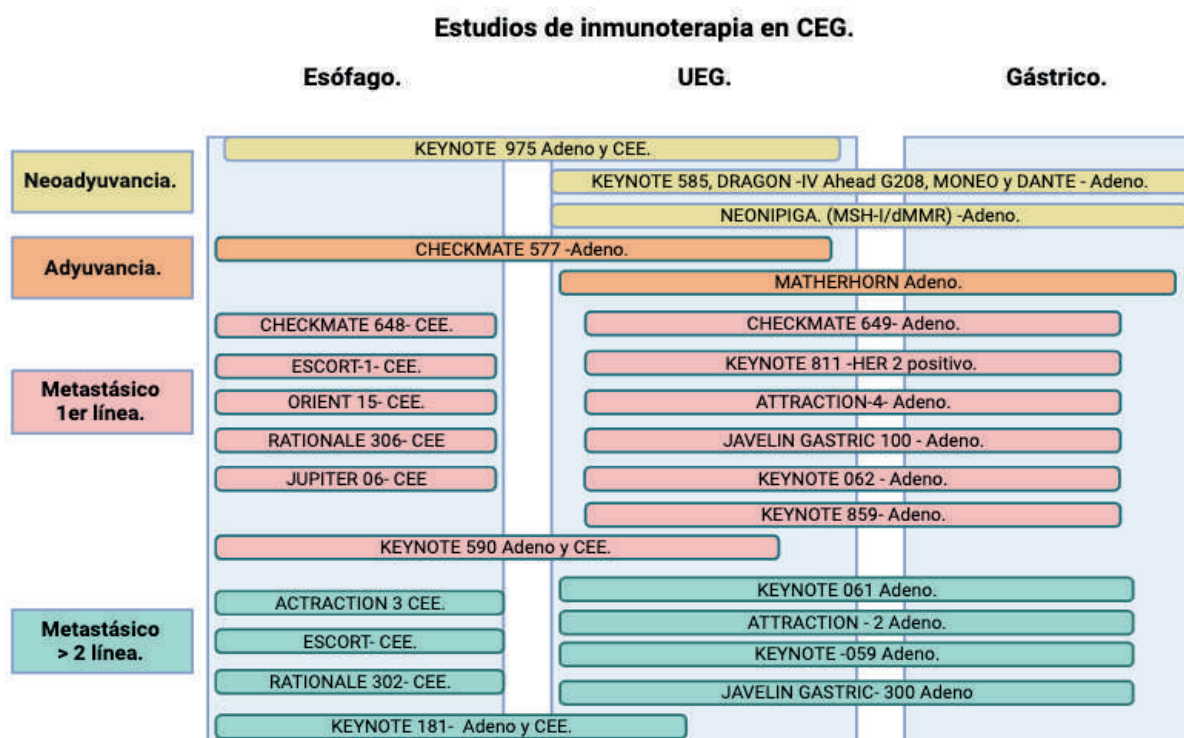


Figura 3. Principales estudios de inmunoterapia (ICI) en CEG.

SLP y TRG en pacientes con adenocarcinoma gástrico HER2 positivo y al menos 2 líneas de tratamientos previos (82). Están en curso otros estudios con trastuzumab deruxtecán como el DESTINY GASTRIC-04 y el DESTINY GASTRIC-03 para segunda y primera línea de tratamiento de la enfermedad avanzada, respectivamente (83).

En la enfermedad localizada no es tan claro el beneficio de las terapias antiHER2 en desenlaces de supervivencia, pero algunos estudios como PE-TRARCA e INNOVATION sugieren que la adición de terapia antiHER2 puede mejorar la TRG, un desenlace que puede ser importante para mejorar las tasas de resección R0. Está en curso el estudio EPOC2003 con trastuzumab deruxtecán en neoadyuvancia (84).

Hay otras terapias antiHER2 en estudio en CG como inhibidores de tirosina quinasa (afatinib, neratinib, piritionib, tucatinib), otros anticuerpos antiHER2 como el Margetuximab en combinación con anti-LAG 3 (tebotelimab) y otros tratamientos como linfocitos T con receptores quiméricos para antígenos (CAR-T) y vacunas para tratar la resistencia a los antiHER2 en CG en progresión (85).

Tratamientos contra el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)

Los CEG tienen altos niveles de VEGF y citoquinas pro-angiogénicas y por tal motivo los antiangiogénicos han sido evaluados, con resultados conflictivos (86). Bevacizumab, un anticuerpo contra el VEGF tuvo resultados negativos en dos ensayos de fase III (87,88). El Ramucirumab, un anticuerpo contra el dominio extracelular del receptor tipo 2 del VEGF (VEGFR2) mostró mejoría de la SG en monoterapia en el estudio REGARD (89) o añadido a paclitaxel en el estudio RAINBOW (90) para segunda línea de tratamiento de la enfermedad metastásica. En el estudio RAMIRIS la combinación de ramucirumab con quimioterapia FOLFIRI (5-fluorouracilo e irinotecán) demostró ser tan activa como la de paclitaxel y podría ser de especial

utilidad en pacientes con neuropatía previa o quienes han recibido previamente taxanos (91). En la actualidad la combinación de ramucirumab más quimioterapia (taxano o FOLFIRI), se considera el estándar de manejo de segunda línea para la mayoría de los pacientes con CG metastásico (8), sin que se hayan validado a la fecha biomarcadores de respuesta para este tratamiento.

Sin embargo, la eficacia de ramucirumab no ha podido ser demostrada en otros contextos; en primera línea de la enfermedad metastásica el ensayo fase III RAINFALL fue negativo (92) y en la neoadyuvancia aunque mejoró la TRG, no logró mejorar la SG en el ensayo RAMSES/FLOT7 (93). Actualmente hay otros estudios con ramucirumab en curso, como son las combinaciones con ICI o con TAS-102 (94).

El apatinib o rivoceranib es un inhibidor del VEGFR2 de tipo tirosina quinasa, aprobado recientemente en China como tercera línea de manejo en pacientes con CG avanzado, en monoterapia o en combinación con paclitaxel (95).

El Regorafenib es un inhibidor multiquinasa oral que ha reportado resultados favorables en monoterapia versus placebo en 3a línea de tratamiento en CG avanzado en el estudio fase III INTEGRATE IIa y está en curso el ensayo INTEGRATE IIb que evalúa la combinación de regorafenib + nivolumab (régimen REGONIVO) versus quimioterapia convencional (96). Lenvatinib es otro inhibidor multiquinasa que tiene estudios en curso de combinación con pembrolizumab para primera y segunda línea de tratamiento de la enfermedad metastásica (97,98). Un potencial beneficio adicional de los antiangiogénicos es el posible efecto sobre el microambiente tumoral, cambiando de un estado inmunosupresor a uno inmunoactivo, por lo que son promisorias las combinaciones de estos agentes con ICI (99).

Tratamiento de las fusiones del NTRK

Los genes NTRK 1 a 3 codifican proteínas de los receptores neurotróficos de la tropomiosina (TRKA, TRKB y TRKC), las cuales desempeñan un papel importante en el desarrollo del sistema nervioso. Las fusiones en los genes NTRK producen una sobreexpresión de las proteínas TRK que llevan a transformación oncogénica que ha sido descrita en diferentes cánceres adultos y pediátricos (100). En pacientes con fusiones NTRK, la terapia dirigida con larotrectinib o entrectinib ha mostrado beneficios en estudios de fase I y II, por lo que la FDA los aprobó como terapia agnóstica (para tumores con la alteración molecular independientemente del sitio de origen). No hay una comparación directa entre larotrectinib y entrectinib, pero en una comparación indirecta larotrectinib parece tener mejores resultados de SG y SLP con respecto a entrectinib (101). Un subestudio de 34 pacientes con tumores gastrointestinales del ensayo NAVIGATE con larotrectinib, reportó TRG de 33 %. Se debe tener en cuenta, sin embargo, que las alteraciones de NTRK en CEG son muy infrecuentes y por tanto los datos en estas enfermedades, muy escasos. En el estudio NAVIGATE sólo se incluyó un paciente con CE y uno con CG (102).

Tratamiento anti-Claudina 18.2

Las claudinas son una familia de al menos 27 proteínas transmembrana que hacen parte de las uniones estrechas en la región apical de la membrana basolateral de las células del epitelio gástrico. Las alteraciones de la claudina 18.2 juegan un papel importante en la carcinogénesis del CEG y se ha constituido en biomarcador y objetivo terapéutico (103). El zolbetuximab (o claudiximab) es un anticuerpo monoclonal quimérico IgG1 específico para CDLN 18.2, que al unirse a la superficie de las células tumorales promueve la citotoxicidad celular y mediada por complemento (103). Los ensayos clínicos fase II FAST e ILUSTRO reportaron

datos promisorios del Zolbetuximab junto a quimioterapia de primera línea en pacientes con CG con expresión de Claudina 18.2 (104,105). Los ensayos de fase III SPOTLIGHT y GLOW confirmaron que en pacientes con adenocarcinoma esofagagástrico y sobreexpresión moderada a fuerte de claudina 18.2 ($\geq 75\%$) la adición de Zolbetuximab a quimioterapia mejora SG, SLP y TRG en primera línea de tratamiento de la enfermedad irresecable o metastásica (105,106).

Inhibidores del Receptor del Factor de Crecimiento Fibroblástico (FGFR)

La familia de los receptores del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR) está constituida por 4 receptores (FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3 y FGFR-4). La activación a nivel de su dominio tirosina quinasa estimula las vías RAS-RAF y PIK3CA - AKT que se relacionan con la proliferación y supervivencia celular. En CEG se han descrito varias alteraciones en FGFR como la mutación de FGFR1, la amplificación o fusiones del FGFR2 y los reordenamientos de FGFR3 (107). Hay múltiples inhibidores de FGFR que incluyen inhibidores multiquinasa (anlotinib, dovitinib, lenvatinib, nintedanib, pazopanib y ponatinib), pan-inhibidores de FGFR (futibatinib, erdafitinib, rogaritinib), inhibidores FGFR1 a 3 (pemigatinib, infigratinib), algunos de ellos con estudios preclínicos y clínicos en fases tempranas en CG (108). En el ensayo clínico fase II FIGHT, Bemarituzumab, un anticuerpo monoclonal IgG1 dirigido al dominio extracelular del FGFR-2b, demostró que en CEG metastásico HER2 negativo con expresión de FGFR-2b de 2++ o 3++ en $\geq 10\%$ de células tumorales, su adición a quimioterapia de primera línea puede mejorar la SG y tiene una tendencia de mejor SLP (109). Los estudios fase III están en curso.

Anticuerpos conjugados con medicamentos (ADCs)

Los ADC son biofármacos conjugados compuestos por un anticuerpo dirigido contra un antígeno tumoral, un fármaco con carga útil citotóxica y un enlazador (linker). Esta combinación, en teoría podría resultar en un tratamiento más selectivo y eficaz sobre células tumorales. En CEG se han realizado estudios de ADC usando como dianas: EGFR, HER-2, HER-3, claudina 18.2 y mucina-1 **(110)**. Como se mencionó previamente en el apartado de HER2, T-DM1 no mostró beneficio en 2a línea de tratamiento para CG metastásico, pero trastuzumab deruxtecán (T-DXd), otro ADC anti-HER2 ha venido presentando datos positivos en pacientes pretratados y está en estudio para líneas anteriores **(112)**.

Otros ADC antiHER2 con estudios en curso son el disitamab vedotin (RC-48) que tiene un IgG1 antiHER2 con un enlazador de valina-citrulina y un inhibidor de microtúbulos y el trastuzumab duocarmicina (SYD985) que en fase preclínica de varios tumores sólidos mostró mejor actividad que T-DM1 **(112, 113)**. El futuro en este campo incluye la evaluación de la combinación de ADC antiHER2 con ICI, la identificación de biomarcadores predictivos de respuesta y el desarrollo de ADC más avanzados y con nuevas tecnologías **(114)**.

Anticuerpos biespecíficos (AcsBs)

Los AcsBs son macromoléculas proteicas derivadas de anticuerpos que se unen simultáneamente a epítopes independientes en dos antígenos diferentes, lo cual causa un “doble bloqueo” que busca mejorar los efectos anti-cáncer que puede brindar el bloqueo sencillo de un anticuerpo monoclonal convencional **(115,116)**. Este tipo de anticuerpos pueden ejercer sus mecanismos antitumorales por varios mecanismos principales: 1) Unión de células inmunológicas y células de cáncer, para redireccionar la citotoxicidad. 2) Promover funciones de las células inmunes como expansión de células T

y liberación de granzimas y perforinas. 3) Bloqueo simultáneo de dos dianas tumorales. 4) Facilitar la formación de complejos proteicos con ADCs **(117)**. En CEG están en estudio algunos AcsBs como terapia única o en combinación con otros anticuerpos monoclonales (incluyendo ICI) o con citotóxicos, como por ejemplo Zanidatamab (se une a dos dominios diferentes del HER2), enocutuzumab (unión a HER2 y HER3), Cadonilimab (unión a PD-1 y CTLA-4), Catumaxomab (unión a dos dominios diferentes del HER2), Zenocutuzumab (unión a HER2 y HER3), el Cadonilimab (unión a PD-1 y CTLA-4), el Catumaxomab (unión a CD3 del linfocito T y a EpCAM de la célula tumoral), MEDI-565 (unión a antígeno carcinoembrionario de las células tumorales y al CD3 de linfocitos T), MCLA-129 (unión a EGFR y a MET), entre otros **(118,119)**.

Terapia con virus oncolíticos (VOs)

Los VOs son virus que tienen la capacidad de reconocer, infectar y lisar células tumorales sin afectar células no neoplásicas. Pueden ser virus nativos o genéticamente modificados para mejorar la selectividad tumoral, limitar su patogenicidad y aumentar su inmunogenicidad **(120)**. Los VOs se derivan de virus ADN o ARN de cadena sencilla o doble y han tenido especial desarrollo en melanoma, gliomas, carcinoma de nasofaringe, cáncer de vejiga y cáncer de pulmón **(121)**. Los mecanismos de acción de los VOs incluyen: 1) Replicación selectiva dentro de la célula tumoral con lisis directa. 2) Liberación de antígenos para inducción de inmunidad sistémica antitumoral por inmunidad innata vía citotóxica LT CD8+, Toll-like-receptor, TNF α e INF, con activación de células presentadoras de antígeno e inmunidad adaptativa con activación de CD4+. 3) Expresión de genes suicidas inductores de apoptosis con TNF, TRAIL, TNF- α y citosina desaminasa. 4) Como sistema de introducción de genes exógenos en la célula tumoral **(122)**. En CEG se han realizado experimentos con VOs modificados a partir de vectores de herpes simplex virus tipo 1 (HSV1), herpes

virus tipo 2 (HSV2), adenovirus, reovirus, ecovirus, virus vaccinia y virus de la enfermedad de Newcastle, entre otros (123).

El campo del tratamiento con VO ha progresado de forma importante y por tal motivo tiene cada vez mayor interés y reconocimiento científico. Aunque se ha logrado mejorar la selectividad y seguridad de estos tratamientos, aún se requiere trabajar para mejorar su eficacia. El futuro en este campo traerá más ensayos clínicos y la evaluación de combinaciones de VO con agentes de quimioterapia convencional, radioterapia o ICI.

Terapia con CAR-T (linfocitos T con receptores quiméricos para antígenos)

Es un tipo de inmunoterapia que utiliza ingeniería genética para optimizar la actividad antitumoral de los linfocitos T (124). El procedimiento inicia con aislamiento de células T del paciente y luego son modificadas por medio de vectores virales para introducirles un receptor quimérico para antígenos (CAR), para que el linfocito T tenga la capacidad de reconocer ciertos antígenos específicos asociados al tumor y posteriormente las células CAR son infundidas al paciente (124). En CEG se han encontrado como potenciales antígenos específicos susceptibles de terapia CAR-T: HER-2, antígeno carcinoembrionario, MUC1, EpCAM, claudina 18.2, NKG2D, FOLR1 (receptor de ácido fólico alfa) y mesotelina (124).

Sus principales limitaciones son el alto costo del uso de células T autólogas, un largo proceso de producción, la heterogeneidad de antígenos tumorales en tumores sólidos y la presencia de un microambiente inmunosupresor por linfocitos T exhaustos y células inmunes reguladoras (Linfocitos Treg, macrófagos y neutrófilos asociados a tumor) (124). Ya hay resultados de algunos ensayos clínicos fase I en pacientes con CEG pretratados, con resultados interesantes (125,126). En tumores sólidos aún se consideran experimentales pero muy promisorias.

Infusión de linfocitos infiltrantes de tumor (TILs)

Los TILs son células mononucleares inmunes que infiltran el microambiente tumoral. Fue descrito en 1982 por S. Rosenberg, quien aisló TILs en un modelo murino con adenocarcinoma de colon y demostró en laboratorio que combinaciones de ciclofosfamida con IL-2 más TILs podían brindar tasas de respuesta del 50 al 100 % (127). El método de aislamiento de TILs se hace a partir de tejido con tumor; se realiza un proceso de segmentación con enzimas como colagenasas, ADNasa, hialuronidasa. Luego se estimula la producción TILs *in-vitro* con un protocolo de expansión rápida con altas dosis de IL-2, anti-CD3 y células mononucleares de sangre periféricas de soporte; posteriormente se aíslan los TILs y previa linfodepleción son infundidos (entre 10 y 150 billones) junto con dosis altas de IL-2 (128). Los TILs a diferencia de CAR-T son células policlonales que pueden superar la heterogeneidad tumoral y la evasión inmune convirtiéndose en una nueva terapia con perspectivas interesantes en tumores sólidos. En CEG se encuentran aún en fase experimental y en reclutamiento para ensayos de fase I (127).

Terapia con células NK

Las células *natural killer* CD56+/CD3- (CNK), son miembro importante en la inmunidad innata con respuesta antitumoral a través de la respuesta por citotoxicidad mediada por HLA de clase I, pero durante la carcinogénesis de CEG hay deterioro de la función y la activación de las CNK con aumento de las estrategias de evasión tumoral de las CNK y Linfocitos TCD8+ (129). Está en investigación la terapia adaptativa con CNK expandidas autólogas tipo NK-CAR. En fase preclínica se ha documentado respuesta citotóxica *in-vitro*, sin embargo se requieren otros estudios en modelos *in vivo* y en fase clínica (130).

Edición genética (CRISPR/Cas9 Y EDICIÓN ARN A-I)

La alteración de la integridad genómica es un paso inicial en el proceso de tumorigénesis y progresión del cáncer, por lo tanto, la edición genética es una posible estrategia terapéutica. El CRISPR (del inglés: Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) junto con las proteínas asociadas a Caspasa 9 (Cas9) son una técnica de edición genética descrita por las ganadoras del nobel de química en 2020, E. Charpentier y J. Doudna (131). El CRISPR/CAS9 establece un sitio de blanco terapéutico guiado y activado por una molécula guía de ARN (sgARN) que contiene la orientación CRISPR (crRNA) y el ARN transactivador (tracrRNA) para una unión eficaz de sgRNA a una secuencia objetivo cerca de un protoespaciador; la activación del CRISPR/CAS 9 induce ruptura del ADN de la célula huésped a través de la Cas9 y posterior reparación de errores de secuenciación por recombinación de extremos no homólogos (NHEJ) que induce inserciones o deleciones que conllevan a modificaciones del gen objetivo y luego se realiza reparación homóloga con una plantilla de ADN donante, reemplazando el ADN del hospedero. En CEG, se ha realizado estudios con aplicación de CRISPR/CAS 9 en CE escamocelular a través de la proteína DEPTOR (proteína que interactúa con mTOR que contiene el dominio DEP) (132) y en CG con modificaciones de oncogenes como KRAS y PI3KCA o genes supresores de tumores como el TP53, ARID1A y cadherina 1 (133).

La edición el ARN es un proceso enzimático epitranscripcional, que modifica la secuencia de nucleótidos de ARN, dando como resultado una plantilla distinta editada de genoma. Algunas de las adenosinas deaminasas de ARNS como ADAR-1, ADAR-2 y PODXL son potenciales blancos terapéuticos para la adición del ARN (134). La tecnología CRISPR/CAS9 y la edición del ARN pueden llevar a descubrir diversos mecanismos genéticos y moleculares involucrados en el proceso de carcinogénesis y mutaciones conductoras que

podrían llevar al desarrollo de nuevos tratamientos del CEG en el futuro.

Microbioma gastrointestinal

El conjunto de bacterias residentes dentro del tracto digestivo (microbioma gastrointestinal) se ha constituido como un potencial biomarcador que puede predecir eficacia y toxicidad de algunos regímenes de quimioterapia y también de inmunoterapia (135). Además, estudios de fase temprana y observacionales sugieren que la modificación activa del microbioma gastrointestinal con uso de probióticos, intervenciones dietarias, ciertos antibióticos o trasplante de microbiota fecal, podrían alterar el curso del cáncer y potencialmente mejorar el efecto terapéutico de algunos tratamientos antitumorales (136).

Radioterapia

Radioterapia de intensidad modulada – IMRT

La radioterapia de intensidad modulada es una técnica de radioterapia que se basa en una planeación en tres dimensiones mediante una tomografía computarizada que permiten la entrega de una dosis de radiación precisa al tumor, al tiempo que disminuye la exposición a radiación de los órganos sanos circundantes (137). Se realiza mediante un proceso de ensayo y error en el que logra determinar la distribución más favorable a través de un algoritmo de cálculo de planeación inversa por computador. Esto minimiza la dosis de radiación a los órganos normales adyacentes mientras entrega la dosis requerida de radiación al tumor a través del colimador multi-hoja (137).

Arcoterapia

Existen dos formas principales de radioterapia basadas en arco: La tomoterapia y la radioterapia volumétrica modulada (VMAT). La tomoterapia es

posible por unas máquinas que permiten la combinación de un tomógrafo y de un acelerador lineal. La entrega de radiación se denomina tomoterapia helicoidal, donde la radiación se entrega en espiral continua (138). Por otro lado, la radioterapia VMAT es una técnica de radiación que permite la integración de 3 parámetros durante la entrega de la radiación: la velocidad de rotación del gantry, apertura de multiláminas de acuerdo con la forma del tumor y la tasa de dosis (138). La radioterapia VMAT permite una entrega de radioterapia de forma precisa y rápida, por lo que se utiliza actualmente de manera frecuente para el tratamiento de pacientes con cáncer de estómago o esófago, ya que permite entregar el tratamiento en menor tiempo que la radioterapia IMRT, y en ocasiones logra una mejor conformación de la dosis que permite una disminución de la dosis a las estructuras con riesgo cercanas como corazón, pulmones, riñones y el cordón espinal (139).

Radioterapia guiada por imágenes

Para asegurar la entrega precisa de la radioterapia, los cambios en el tamaño, la forma y posición del tumor, así como los órganos, deben ser continuamente monitorizados ya que cualquier cambio durante la entrega diaria de la radioterapia puede modificarla (137). Los últimos equipos de radioterapia están equipados con dispositivos que permiten obtener imágenes de rayos X, tomografía de cono o resonancia magnética, los que sirven para entregar la radioterapia de una manera precisa. Estos dispositivos permiten identificar los cambios inmediatamente antes o durante la entrega de la radioterapia. Mediante la radioterapia de alta precisión guiada por imágenes los efectos secundarios pueden disminuirse mientras el control tumoral es maximizado (137).

Radiocirugía corporal estereotáxica

La radiocirugía corporal estereotáxica (SBRT) es una técnica de radioterapia que permite la entrega de una gran cantidad de radiación en 3-5 fracciones a un blanco pequeño delimitado (140). La SBRT es un procedimiento no invasivo que se entrega de forma ambulatoria y se utiliza usualmente para dirigir la radiación a blancos en el pulmón, cerebro, hígado, glándulas adrenales entre otras localizaciones. Puede servir como una técnica de radioterapia moderna para entregar radiación a lesiones metastásicas hepáticas de pacientes con cáncer gástrico o cáncer de esófago (141). Múltiples estudios retrospectivos y prospectivos han demostrado la facilidad, eficacia y seguridad de la radiocirugía corporal estereotáxica para pacientes con lesiones hepáticas metastásicas (142). En un estudio fase 2 de pacientes con cáncer de esófago oligometastático tratados con radiocirugía sobre las metástasis con un seguimiento de 18,2 meses, el control local a 2 años fue de 92,1 % (143).

Uso de protones y terapia de iones pesados

Recientemente, el uso de la terapia de protones y de iones pesados ha sido común para el tratamiento de tumores gastrointestinales. La radioterapia con haces de protones utiliza un núcleo de Hidrógeno y sus características únicas en el pico de Bragg para permitir la emisión de la mayoría de radiación en un punto específico, determinado de acuerdo con la energía específica. Esto permite la entrega de una radiación intensa a un blanco de un sitio tumoral, al tiempo que disminuye y minimiza la exposición a radiación a los órganos adyacentes (137, 144-145). Aún está pendiente definir en ensayos clínicos si la radioterapia con protones es superior a otras formas de radioterapia en CG, pero se considera que permite una entrega de radioterapia más precisa, con mayor dosis y más segura que la radioterapia de intensidad modulada (137, 146). En un ensayo aleatorizado fase IIB se comparó el tratamiento de pacientes con CE avanzado comparando protonterapia y radioterapia

de intensidad modulada (147). La SLP a 3 años fue similar entre los dos grupos, pero hubo una mayor carga de toxicidad total y de complicaciones postoperatorias en los pacientes tratados con IMRT *versus* los que recibieron protonterapia (147).

Tratamientos guiados por resonancia magnética

Nuevos tratamientos de radioterapia con sistemas de aceleradores lineales con resonancia magnética para guía de la entrega del tratamiento permiten la visualización diaria de la anatomía, respuesta a los cambios en el llenado y en el edema o cambios funcionales basados en el flujo sanguíneo e hipoxia pueden ocurrir en tiempo real (148). La adaptación del tratamiento de forma diaria permite la reducción de márgenes mientras mantiene la precisión. Esto se da al tiempo que el concepto de una biblioteca de planes que permita seleccionar el mejor plan de acuerdo a cada día de tratamiento está disponible, y permite lograr la mayor adaptación del tratamiento de radioterapia de acuerdo con los cambios diarios que se presentan en el tumor y los órganos a riesgo cercanos (148). Este tipo de técnicas de radioterapia es posible en la medida en que crece su uso y empieza a utilizarse de manera frecuente en pacientes con cáncer gástrico y de esófago.

Tratamiento guiado por tomografía por emisión de positrones

El uso de radioligandos con sondas como el Ga68 con CXCR4, el cual es un marcador que se expresa fuertemente en los tumores gástricos permitiendo encontrar mediante una tomografía por emisión de positrones la presencia de micrometástasis y encontrar radiofármacos sinérgicos que permitan caracterizar y diseñar el plan de radioterapia de acuerdo a los volúmenes guiando esta distribución de ganglios comprometidos con una toxicidad más reducida. La habilidad de visualización de enfermedad microscópica puede personalizar estrategias de radioterapia

para pacientes con cáncer gástrico. El uso de estos radioligandos específicos para el tumor permite la generación de planes con mayor conformación y precisión hacia las áreas tumorales (148).

Radioterapia FLASH

La radiación con una tasa de dosis ultra alta mayor de 40 Gy por segundo fue definida como terapia FLASH por Favaudon y cols. en 2014 (149).

La radioterapia FLASH ofrece una técnica que entrega una dosis de radiación ultra alta al tumor en un tiempo extremadamente corto, siendo 400 veces más rápida que la radioterapia convencional. A diferencia de esta que entrega la radiación en múltiples fracciones en varias semanas, la radioterapia FLASH administra la dosis entera del tratamiento en un solo día de tratamiento. Esta técnica de radioterapia ha mostrado resultados promisorios en estudios preclínicos y en los primeros estudios clínicos (150). La principal ventaja de la radioterapia FLASH es potenciar para aumentar el rango terapéutico y selectivamente destruir células cancerígenas mientras disminuye el daño a los tejidos sanos circundantes (151). El mecanismo exacto de cómo funciona la radioterapia FLASH no se entiende por completo. Sin embargo, varias hipótesis han mostrado que la radioterapia FLASH incluye un efecto sobre el oxígeno, el daño celular relacionado las especies reactivas de oxígeno y la respuesta inflamatoria e inmune modificada.

Esta nueva técnica promete una transformación del campo de la radioterapia, no solo por la inmovilización de órganos y el control tumoral, sino por el reconocimiento de diferentes respuestas del tejido tumoral y los tejidos sanos (151). Se espera que la radioterapia FLASH se convierta en una de las principales tecnologías de la práctica clínica de la radioterapia en un futuro próximo para pacientes con tumores gastrointestinales.

En la **Figura 4** se presentan algunos de los avances presentes y potenciales avances futuros en el tratamiento del CEG.

5. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. [Internet]. Cancer Stat Facts: Stomach Cancer.[Consultado julio 30 de 2023]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/stat-facts/html/stomach.html>
6. Yang WJ, Zhao HP, Yu Y, Wang JH, Guo L, Liu JY, et al. Updates on global epidemiology, risk, and prognostic factors of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2023;29(16):2452-2468. doi: 10.3748/wjg.v29.i16.2452.
7. Odze, R.D.; Lam, A.K.; Ochiai, A.; Washington, M.K. Tumours of the Esophagus in Digestive System Tumours. En *WHO Classification of Tumours Editorial Board, 5th ed.; WHO Classification of Digestive System Tumours, IARC: Lyon, France, 2019; pp.23–58.*
8. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
9. Odze, R.D.; Lam, A.K.; Ochiai, A.; Washington, M.K. Tumours of the Stomach in Digestive System Tumours. In *WHO Classification of Tumours Editorial Board, 5th ed.; WHO Classification of Digestive System Tumours, IARC: Lyon, France, 2019; pp. 59-110.*
10. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1965;64:31 - 49. doi: 10.1111/apm.1965.64.1.31.
11. Obermannová R, Alsina M, Cervantes A, LEong T, Lordick F, Nilsson M, et al. Oesophageal cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(10):992-1004.
12. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, et al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(10):1005-1020.
13. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Cooke D, Corvera C, Das P, et al. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 2.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2023;21(4):393-422. doi: 10.6004/jnccn.2023.0019.
14. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Cooke D, Corvera C, Das P, et al. Gastric cancer; Version 1.2023. [Internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. [Consultado julio 30 de 2023] Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf.
15. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature.* 2014;513(7517):202-209. doi: 10.1038/nature13480.
16. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma. *Nature.* 2017;541(7636):169-175. doi: 10.1038/nature20805.
17. Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, Kim KM, Ting JC, Wong SS, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med.* 2015;21(5):449-56. doi: 10.1038/nm.3850.
18. Dhakras P, Uboha N, Horner V, Reinig E, Matkowskyj KA. Gastrointestinal cancers: current biomarkers in esophageal and gastric adenocarcinoma. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:55. doi: 10.21037/tgh.2020.01.08.
19. Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer: Ten-Year Results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg.* 1998;228(4):449-461.
20. Lerut T, Wiesel O. History of esophagectomy for cancer of the esophagus and the gastroesophageal junction. *Ann Transl Med.* 2021;9(10):897.
21. Fong ZV, Lavu H, Rosato EL, Yeo CJ, Cowan SW, Christian Albert Theodor Billroth, M.D., Founding Father of Abdominal Surgery (1829-1894). *Am Surg.* 2012;78(3):280-281.
22. Siewert JR, et al. Cardia cancer: attempt at a therapeutically relevant classification. *Chirurg.* 1987;58(1):25-32.
23. Dolan DP, Swanson SJ. The modern approach to esophagectomy-review of the shift towards minimally invasive surgery. *Ann Transl Med.* 2021;9(10):901. doi: 10.21037/atm.2020.03.143.
24. Mederos MA, de Virgilio MJ, Shenoy R, Ye L, Toste PA, Mak SS, et al. Comparison of Clinical Outcomes of Robot-Assisted, Video-Assisted, and Open Esophagectomy for Esophageal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2021;4(11):e2129228. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.29228.
25. Davey MG, Temperley HC, O'Sullivan NJ, Vianka M, Ryan OK, Ryan EJ, et al. Minimally invasive and open gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Surg Oncol.* 2023;30(9):5544-5557. doi: 10.1245/s10434-023-13654-6.

26. Jiang J, Ye G, Wang J, Xu X, Zhang K, Wang S. The Comparison of Short- and Long-Term Outcomes for Laparoscopic Versus Open Gastrectomy for Patients With Advanced Gastric Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Oncol.* 2022;12:844803.
27. Omori T, Yamamoto K, Hara H, Shinno N, Yamamoto M, Fujita K, et al. Comparison of robotic gastrectomy and laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: a propensity score-matched analysis. *Surg Endosc.* 2022;36(8):6223-6234. doi: 10.1007/s00464-022-09125-w.
28. Loureiro P, Barbosa JP, Vale JF, Barbosa J. Laparoscopic Versus Robotic Gastric Cancer Surgery: Short-Term Outcomes-Systematic Review and Meta-Analysis of 25,521 Patients. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2023;33(8):782-800. doi: 10.1089/lap.2023.0136.
29. Khan H, Johnston FM. Current role for cytoreduction and HIPEC for gastric cancer with peritoneal disease. *J Surg Oncol.* 2022;125(7):1176-1182. doi: 10.1002/jso.26894.
30. Chicago Consensus Working Group. The Chicago Consensus on Peritoneal Surface Malignancies: Management of Gastric Metastases. *Ann Surg Oncol.* 2020;27(6):1768-1773. doi: 10.1245/s10434-020-08320-0.
31. Fujitani K, Yang HK, Mizusawa J, Kim YW, Terashima M, Han SU, et al. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(3):309-318. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00553-7.
32. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Illerhaus G, Martens UM, Stoecklmacher J, et al. Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgical Resection on Survival in Patients With Limited Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: The AIO-FLOT3 Trial. *JAMA Oncol.* 2017;3(9):1237-1244. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0515.
33. Desiderio J, Sagnotta A, Terrenato I, Annibale B, Trastulli S, Tozzi F, et al. Gastrectomy for stage IV gastric cancer: a comparison of different treatment strategies from the SEER database. *Sci Rep.* 2021;11(1):7150. doi: 10.1038/s41598-021-86352-6.
34. Zheng C, Gao ZM, Huang HB, Li K, Liu XF. Prognostic significance of palliative gastrectomy in incurable advanced gastric cancer: a retrospective cohort study and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(5):2299-2312. doi: 10.26355/eur-rev_202103_25262
35. Lin C, Fan H, Chen W, Cui L. Palliative Gastrectomy vs. Gastrojejunostomy for Advanced Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Surg.* 2021;8:723065. doi: 10.3389/fsurg.2021.723065.
36. Kroese TE, van Laarhoven HWM, Nilsson M, Lordick F, Guckenberger M, Ruurda JP, D'Ugo D, Haustermans K, van Cutsem E, van Hillegersberg R, van Rossum PSN. Definition of oligometastatic esophagogastric cancer and impact of local oligometastasis-directed treatment: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2022;166:254-269. doi: 10.1016/j.ejca.2022.02.018.
37. Montagnani F, Crivelli F, Aprile G, Vivaldi C, Pecora I, De Vivo R, et al. Long-term survival after liver metastasectomy in gastric cancer: Systematic review and meta-analysis of prognostic factors. *Cancer Treat Rev.* 2018;69:11-20. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.05.010.
38. Aurello P, Petrucciani N, Giulitti D, Campanella L, D'Angelo F, Ramacciato G. Pulmonary metastases from gastric cancer: Is there any indication for lung metastasectomy? A systematic review. *Med Oncol.* 2016;33(1):9. doi: 10.1007/s12032-015-0718-4.
39. Yamashita K, Hosoda K, Niihara M, Hiki N. History and emerging trends in chemotherapy for gastric cancer. *Ann Gastroenterol Surg.* 2021;5:446-456.
40. Eyck BM, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, van der Wilk BJ, Shapiro J, van Hagen P, et al. Ten-Year Outcome of Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Surgery for Esophageal Cancer: The Randomized Controlled CROSS Trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(18):1995-2004. doi: 10.1200/JCO.20.03614.
41. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019;393(10184):1948-1957. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1.
42. Reynolds JV, PReston SR, O'Neill B, Lowery MA, Baeksgaard L, Crosby T, et al. Neo-AEGIS (Neoadjuvant Trial in Adenocarcinoma of the Esophagus and Esophago-Gastric Junction International Study): Final primary outcome analysis. *J Clin Oncol.* 2023;41(4_suppl):295-295.
43. Faron M, Cheugoua-Zanetsie M, Tierney J, Thirion P, Nankivell M, Winter K, et al. MANATEC-02 Collaborative Group. Individual Participant Data Network Meta-Analysis of Neoadjuvant Chemotherapy or Chemoradiotherapy in Esophageal or Gastroesophageal Junction Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2023;JCO202279. doi: 10.1200/JCO.22.02279. Online ahead of print.

44. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA Jr, Al-Sarraf M, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA*. 1999;281(17):1623-1627. doi: 10.1001/jama.281.17.1623.
45. Conroy T, Galais MP, Raoul JL, Bouché O, Gourgou-Bourgade S, Douillard JY, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(3):305-314. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70028-2.
46. Honing J, Smit JK, Mujijs CT, Burgerhof JGM, de Groot JW, Paardekooper G, et al. A comparison of carboplatin and paclitaxel with cisplatin and 5-fluorouracil in definitive chemoradiation in esophageal cancer patients. *Ann Oncol*. 2014;25:638-643.
47. Noh SH, Park SR, Yang HK, Chung HC, Chung IJ, Kim SW, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1389-1396. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70473-5.
48. Park SH, Sohn TS, Lee J, Lim DH, Hong ME, Kim KM, et al. Phase III Trial to Compare Adjuvant Chemotherapy With Capecitabine and Cisplatin Versus Concurrent Chemoradiotherapy in Gastric Cancer: Final Report of the Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumors Trial, Including Survival and Subset Analyses. *J Clin Oncol*. 2015;33(28):3130-3136. doi: 10.1200/JCO.2014.58.3930.
49. Zhang X, Liang H, Li Z, Xue Y, Wang Y, Zhou Z, et al. Perioperative or postoperative adjuvant oxaliplatin with S-1 versus adjuvant oxaliplatin with capecitabine in patients with locally advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma undergoing D2 gastrectomy (RESOLVE): an open-label, superiority and non-inferiority, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(8):1081-1092.
50. Kang YK, Yook JH, Park YK, Lee JS, Kim YW, Kim JY, et al. PRODIGY: A Phase III Study of Neoadjuvant Docetaxel, Oxaliplatin, and S-1 Plus Surgery and Adjuvant S-1 Versus Surgery and Adjuvant S-1 for Resectable Advanced Gastric Cancer. *J Clin Oncol*. 2021;39(26):2903-2913. doi: 10.1200/JCO.20.02914.
51. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(11):1224-35. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6.
52. Lorenzen S, Thuss-Patience P, Pauligk C, Gökkurt E, Ettrich T, Lordick F, et al. FOLFIRI plus ramucirumab versus paclitaxel plus ramucirumab as second-line therapy for patients with advanced or metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with or without prior docetaxel - results from the phase II RAMIRIS Study of the German Gastric Cancer Study Group at AIO. *Eur J Cancer*. 2022;165:48-57. doi: 10.1016/j.ejca.2022.01.015.
53. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, Mansoor W, Arkenau HT, Prokharau A, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(11):1437-1448. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30739-3. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2018 Dec;19(12):e668. 54)
54. Wang J, Shi H, Yang G, Han G, Zhao M, Duan X, et al. Combined intra-arterial and intravenous chemotherapy for unresectable, advanced gastric cancer has an improved curative effect compared with intravenous chemotherapy only. *Oncol Lett*. 2018;15(4):5662-5670. doi: 10.3892/ol.2018.8068.
55. Tang R, Chen GF, Jin K, Zhang GQ, Wu JJ, Han SG, Li B, Chao M. Efficacy of continuous gastric artery infusion chemotherapy in relieving digestive obstruction in advanced gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2023;15(7):1283-1294. doi: 10.4251/wjgo.v15.i7.1283.
56. Martins M, Santos-Sousa H, Araújo F, Nogueiro J, Sousa-Pinto B. Impact of Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in the Treatment of Gastric Cancer with Peritoneal Carcinomatosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2022;29(12):7528-7537. doi: 10.1245/s10434-022-12312-7.
57. Prabhu A, Mishra D, Brandl A, Yonemura Y. Gastric Cancer With Peritoneal Metastasis-A Comprehensive Review of Current Intraperitoneal Treatment Modalities. *Front Oncol*. 2022;12:864647. doi: 10.3389/fonc.2022.864647.
58. Sugarbaker PH, Van der Speeten K. Adjuvant HIPEC for gastric cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2021;12(Suppl 1):S18-S19. doi: 10.21037/jgo-2020-08.
59. Arjona-Sánchez A, Cano-Osuna MT, Gutierrez A, Segura JJ, Perez E, Concepcion V, et al. 3140 - Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in locally advanced colon cancer (HIPECT4): A randomized phase III study. *Ann Oncol*. 2022;33(suppl_7):S136-S196.

60. Casella F, Bencivenga M, Brancato G, Torroni L, Riboldi C, Puccio C, et al. Bidirectional Approach with PIPAC and Systemic Chemotherapy for Patients with Synchronous Gastric Cancer Peritoneal Metastases (GCPM). *Ann Surg Oncol*. 2023;30(9):5733-5742. doi: 10.1245/s10434-023-13572-7.
61. Tidadini F, Abba J, Quesada JL, Baudrant M, Bonne A, Foote A, et al. Effect of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy on the Survival Rate of Patients with Peritoneal Carcinomatosis of Gastric Origin. *J Gastrointest Cancer*. 2022;53(4):971-979. doi: 10.1007/s12029-021-00698-8.
62. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-674. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
63. Yoon J, Kim TY, Oh DY. Recent Progress in Immunotherapy for Gastric Cancer. *J Gastric Cancer*. 2023;23(1):207-223. doi: 10.5230/jgc.2023.23.e10.
64. Takei S, Kawazoe A, Shitara K. The New Era of Immunotherapy in Gastric Cancer. *Cancers (Basel)*. 2022;14(4):1054. doi: 10.3390/cancers14041054.
65. Yamashita, K., Iwatsuki, M., Ajani, J. A., & Baba, H. Programmed death ligand-1 expression in gastrointestinal cancer: Clinical significance and future challenges. *Annals of Gastroenterological Surgery*. 2020;4(4):369-378.
66. Cetin B, Wabl CA, Gumusay O. Advancing immunotherapy in gastroesophageal cancer through rational combinations and biomarkers. *Immunotherapy*. 2023;15(12):945-962. doi: 10.2217/imt-2022-0287.
67. Huynh J, Patel K, Gong J, Cho M, Malla M, Parikh A, Klemperner S. Immunotherapy in Gastroesophageal Cancers: Current Evidence and Ongoing Trials. *Curr Treat Options Oncol*. 2021;22(11):100. doi: 10.1007/s11864-021-00893-6.
68. Pietrantonio F, Randon G, Di Bartolomeo M, Luciani A, Chao J, Smyth EC, et al. Predictive role of microsatellite instability for PD-1 blockade in patients with advanced gastric cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *ESMO Open*. 2021;6(1):100036. doi: 10.1016/j.esmoop.2020.100036.
69. Kim ST, Cristescu R, Bass AJ, Kim KM, Odegaard JJ, Kim K, et al. Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer. *Nat Med*. 2018; 24(9):1449-1458. doi: 10.1038/s41591-018-0101-z.
70. Janjigian YY, Kawazoe A, Yañez P, Li N, Lonardi S, Kolesnik O, et al. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer. *Nature*. 2021;600(7890):727-730. doi: 10.1038/s41586-021-04161-3.
71. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(13):1191-1203. doi: 10.1056/NEJMoa2032125. Erratum in: *N Engl J Med*. 2023;388(7):672.
72. André T, Tougeron D, Piessen G, de la Fouchardière C, Louvet C, Adenis A, et al. Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab and Adjuvant Nivolumab in Localized Deficient Mismatch Repair/Microsatellite Instability-High Gastric or Esophagogastric Junction Adenocarcinoma: The GERCOR NEONIPIGA Phase II Study. *J Clin Oncol*. 2023;41(2):255-265. doi: 10.1200/JCO.22.00686.
73. REF: Ariga S. History and Future of HER2-Targeted Therapy for Advanced Gastric Cancer. *J Clin Med*. 2023;12(10):3391. doi: 10.3390/jcm12103391.
74. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9742):687-697. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X. Erratum in: *Lancet*. 2010;376(9749):1302.
75. Satoh T, Xu RH, Chung HC, Sun GP, Doi T, Xu JM, et al. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN--a randomized, phase III study. *J Clin Oncol*. 2014;32(19):2039-2049. doi: 10.1200/JCO.2013.53.6136
76. Tabernero J, Hoff PM, Shen L, Ohtsu A, Shah MA, Siddiqui A, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and chemotherapy in HER2-positive gastric/gastroesophageal junction cancer: end-of-study analysis of the JACOB phase III randomized clinical trial. *Gastric Cancer*. 2023;26(1):123-131. doi: 10.1007/s10120-022-01335-4
77. Thuss-Patience PC, Shah MA, Ohtsu A, Van Cutsem E, Ajani JA, Castro H, et al. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. *Lancet Oncol*. 2017;18(5):640-653. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30111-0.
78. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, Sugimoto N, Ryu MH, Sakai D, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2419-2430. doi: 10.1056/NEJMoa2004413.

79. Marusyk A, Janiszewska M, Polyak K. Intratumor Heterogeneity: The Rosetta Stone of Therapy Resistance. *Cancer Cell*. 2020;37:471–484.
80. Mitani S, Kawakami H. Emerging Targeted Therapies for HER2 Positive Gastric Cancer That Can Overcome Trastuzumab Resistance. *Cancers (Basel)*. 2020;12(2):400. doi: 10.3390/cancers12020400.
81. Zhu Y, Zhu X, Wei X, Tang C, Zhang W. HER2-targeted therapies in gastric cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*. 2021;1876(1):188549. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2021.188549>
82. Hironaka S. Anti-angiogenic therapies for gastric cancer. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2019;15(4):208–217. doi: 10.1111/ajco.13174)
83. Van Cutsem E, de Haas S, Kang YK, Ohtsu A, Tebbutt NC, Ming Xu J, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a biomarker evaluation from the AVAGAST randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(17):2119–2127. doi: 10.1200/JCO.2011.39.9824
84. Shen L, Li J, Xu J, Pan H, Dai G, Qin S, et al. Bevacizumab plus capecitabine and cisplatin in Chinese patients with inoperable locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: randomized, double-blind, phase III study (AVATAR study). *Gastric Cancer*. 2015;18(1):168–176.
85. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2014; 383(9911):31–39. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61719-5
86. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(11):1224–1235. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6)
87. Lorenzen S, Thuss-Patience P, Pauligk C, Gökkurt E, Ettrich T, Lordick F, et al. FOLFIRI plus ramucirumab versus paclitaxel plus ramucirumab as second-line therapy for patients with advanced or metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with or without prior docetaxel - results from the phase II RAMIRIS Study of the German Gastric Cancer Study Group at AIO. *Eur J Cancer*. 2022;165:48–57. doi: 10.1016/j.ejca.2022.01.015
88. Lorenzen S, Thuss-Patience P, Pauligk C, Gökkurt E, Ettrich T, Lordick F, et al. FOLFIRI plus ramucirumab versus paclitaxel plus ramucirumab as second-line therapy for patients with advanced or metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with or without prior docetaxel - results from the phase II RAMIRIS Study of the German Gastric Cancer Study Group at AIO. *Eur J Cancer*. 2022;165:48–57. doi: 10.1016/j.ejca.2022.01.015
89. Goetze TO, Hofheinz RD, Gaiser T, Schmalenberg H, Strumberg D, Goekkurt E, et al. Perioperative FLOT plus ramucirumab for resectable esophagogastric adenocarcinoma: A randomized phase II/III trial of the German AIO and Italian GOIM. *Int J Cancer* 2023; 153(1): 153 - 163. doi: 10.1002/ijc.34495.
90. Satoru Iwasa, Hideaki Bando, Yongzhe Piao, Kenichi Yoshizawa, Kensei Yamaguchi. The clinical position of ramucirumab-containing regimens for advanced gastric cancer: a review of clinical trial data. *Future Oncol*. 2022;18(21):2709–2721.
91. Lam LL, Pavlakis N, Shitara K, Sjoquist KM, Martin AJ, Yip S, et al. INTEGRATE II: randomised phase III controlled trials of regorafenib containing regimens versus standard of care in refractory Advanced Gastro-Oesophageal Cancer (AGOC): a study by the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG). *BMC Cancer*. 2023;23(1):180. doi: 10.1186/s12885-023-10642-10647.
92. Kawazoe A, Fukuoka S, Nakamura Y, Kuboki Y, Wakabayashi M, Nomura S, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced gastric cancer in the first-line or second-line setting (EPOC1706): an open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(8):1057–1065. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30271-0.
93. Shitara K, Ben-Aharon I, Rojas C, Acosta Eyzaguirre DA, Hubert A, Araya Moya H, et al. 1223P First-line lenvatinib (Len) + pembrolizumab (Pembro) + chemotherapy (Chemo) vs chemo in advanced/metastatic gastroesophageal adenocarcinoma: LEAP-015 safety run-in. *Ann Oncol*. 2022;33(Suppl_7):S1108.
94. Nakayama I, Takahari D. The Role of Angiogenesis Targeted Therapies in Metastatic Advanced Gastric Cancer: A Narrative Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(9):3226. <https://doi.org/10.3390/jcm12093226>)
95. Iannantuono GM, Riondino S, Sganga S, Rosenfeld R, Guerriero S, Carlucci M, et al. NTRK Gene Fusions in Solid Tumors and TRK Inhibitors: A Systematic Review of Case Reports and Case Series. *Journal of Personalized Medicine*. 2022;12(11):1819. <https://doi.org/10.3390/jpm12111819>

96. Garcia-Foncillas J, Bokemeyer C, Italiano A, Keating K, Paracha N, Fellous M, et al. Indirect Treatment Comparison of Larotrectinib versus Entrectinib in Treating Patients with TRK Gene Fusion Cancers. *Cancers (Basel)*. 2022;14(7):1793. doi: 10.3390/cancers14071793
97. Garralda E, Hong D, Xu R, Deeken J, Italiano A, Liu T, et al. SO-31 Long-term efficacy and safety of larotrectinib in patients with tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion gastrointestinal (GI) cancer: an expanded dataset. *Ann Oncol*. 2022;33(Suppl_4):S370. doi: 10.1016/j.annonc.2022.04.430
98. Hashimoto I, Oshima T. Claudins and gastric cancer: an overview. *Cancers*. 2022;14(2):290. doi: 10.3390/cancers14020290
99. Sahin U, Türeci Ö, Manikhas G, Lordick F, Rusyn A, Vynnychenko I, et al. FAST: a randomised phase II study of zolbetuximab (IMAB362) plus EOX versus EOX alone for first-line treatment of advanced CLDN18.2-positive gastric and gastro-oesophageal adenocarcinoma. *Ann Oncol*. 2021;32(5): 609-619.
100. Klempner SJ, Lee KW, Shitara K, Metges JP, Lonardi S, Ilson DH, et al. ILUSTRO: Phase 2 Multicohort Trial of Zolbetuximab in Patients with Advanced or Metastatic Claudin 18.2-Positive Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*. 2023;25:CCR-23-0204
101. Shitara K, Lordick F, Bang YJ, Enzinger P, Ilson D, Shah MA, et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10389):1655-1668. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00620-7
102. Shah MA, Shitara K, Ajani JA, Bang YJ, Enzinger P, Ilson D, et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. *Nat Med*. 2023;29(8):2133 - 2141.
103. Ferguson HR, Smith MP, Francavilla C. Fibroblast Growth Factor Receptors (FGFRs) and Non-canonical Partners in Cancer Signaling. *Cell*. 2021;10:1201. doi: 10.3390/cells10051201
104. Lengyel CG, Hussain S, Seeber A, Jamil Nidhamaldin S, Trapani D, Habeeb BS, et al. FGFR Pathway Inhibition in Gastric Cancer: The Golden Era of an Old Target? *Life (Basel)*. 2022;12(1):81. doi: 10.3390/life12010081
105. Catenacci DVT, et al. FIGHT: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study of bemarituzumab (bema) combined with modified FOLFOX6 in 1L FGFR2b+ advanced gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma (GC). *J Clin Oncol*. 2021;39(15_suppl):4010.
106. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, Sugimoto N, Ryu MH, Sakai D, Chung HC, Kawakami H, Yabusaki H, Lee J, Saito K, Kawaguchi Y, Kamio T, Kojima A, Sugihara M, Yamaguchi K; DESTINY-Gastric01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2419-2430.
107. Gong J, Shen L, Wang W, Fang J. Safety, pharmacokinetics and efficacy of RC48-ADC in a phase I study in patients with HER2-overexpression advanced solid cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(15_suppl):e16059. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e16059
108. Dokter W, Ubink R, van der Lee M, van der Vleuten M, van Achterberg T, Jacobs D, et al. Preclinical profile of the HER2-targeting ADC SYD983/SYD985: introduction of a new duocarmycin-based linker-drug platform. *Mol Cancer Ther*. 2014;13(11):2618-2629.
109. Koganemaru S, Shitara K. Antibody-drug conjugates to treat gastric cancer. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2021;21(7):923-930. doi: 10.1080/14712598.2020.1802423
110. Liguori L, Polcaro G, Nigro A, Conti V, Sellitto C, Perri F, et al. Bispecific Antibodies: A Novel Approach for the Treatment of Solid Tumors. *Pharmaceutics*. 2022;14(11):2442. doi: 10.3390/pharmaceutics14112442
111. Antonarelli G, Giugliano F, Corti C, Repetto M, Tarantino P, Cirigliano G. Research and Clinical Landscape of Bispecific Antibodies for the Treatment of Solid Malignancies. *Pharmaceutics*. 2021;14(9):884. <https://doi.org/10.3390/ph14090884>
112. Liguori L, Polcaro G, Nigro A, Conti V, Sellitto C, Perri F, et al. Bispecific Antibodies: A Novel Approach for the Treatment of Solid Tumors. *Pharmaceutics*. 2022;14(11):2442. doi: 10.3390/pharmaceutics14112442
113. Liguori L, Polcaro G, Nigro A, Conti V, Sellitto C, Perri F, et al. Bispecific Antibodies: A Novel Approach for the Treatment of Solid Tumors. *Pharmaceutics*. 2022;14(11):2442. doi: 10.3390/pharmaceutics14112442.)
114. Ordóñez-Reyes C, Garcia-Robledo JE, Chamorro DF, Mosquera A, Sussmann L, Ruiz-Patiño A, et al. Bispecific Antibodies in Cancer Immunotherapy: A Novel Response to an Old Question. *Pharmaceutics*. 2022;14(6):1243. doi: 10.3390/pharmaceutics14061243)

115. Shalhout SZ, Miller DM, Emerick KS, Kaufman HL. Therapy with oncolytic viruses: progress and challenges. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023;20(3):160-177. doi: 10.1038/s41571-022-00719-w
116. Lin D, Shen Y, Liang T. Oncolytic virotherapy: basic principles, recent advances and future directions. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):156. doi: 10.1038/s41392-023-01407-6
117. Firoz A, Ali HM, Rehman S, Rather IA. Gastric Cancer and Viruses: A Fine Line between Friend or Foe. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(4):600. doi: 10.3390/vaccines10040600.
118. Yokoda R, Nagalo BM, Arora M, Egan JB, Bogenberger JM, DeLeon TT, et al. Oncolytic virotherapy in upper gastrointestinal tract cancers. *Oncolytic Virother*. 2018;7:13-24. doi: 10.2147/OV.S161
119. Bębnowska D, Grywalska E, Pasiarski M, Gózdź S, Roliński J, Polkowski W. CAR-T Cell Therapy—An Overview of Targets in Gastric Cancer. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(6):1894. <https://doi.org/10.3390/jcm9061894>
120. Qi C, Gong J, Li J, Liu D, Qin Y, Ge S, et al. Claudin 18.2-specific CAR T cells in gastrointestinal cancers: Phase 1 trial interim results. *Nat. Med*. 2022;28:1189–1198.
121. Siddiqui RS, Sardar M. A systematic review of the role of chimeric antigen receptor T (CAR-T) cell therapy in the treatment of solid tumors. *Cureus*. 2021;13(4):e14494. doi: 10.7759/cureus.14494
122. Kazemi MH, Sadri M, Najafi A, Rahimi A, Baghernejadan Z, Khorramdelazad H, Falak R. Tumor-infiltrating lymphocytes for treatment of solid tumors: It takes two to tango? *Frontiers in Immunology*. 2021;13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1018962>
123. Solinas C, Pusole G, Demurtas L, Puzzoni M, Mascia R, Morgan G, et al. Tumor infiltrating lymphocytes in gastrointestinal tumors: Controversies and future clinical implications. *Crit Rev Oncology/hematol*. 2017;110:106–16. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.11.016
124. Chen JP, Yang J, Jiang JT, Zhuang Y, He W. Function and subsets of dendritic cells and natural killer cells were decreased in gastric cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7:8304–8311.
125. Du Y, Wei Y. Therapeutic Potential of Natural Killer Cells in Gastric Cancer. *Frontiers in Immunology*. 2019;9:422743. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03095>
126. Barrangou R, Fremaux C, Deveau H, Richards M, Boyaval P, Moineau S, et al. CRISPR Provides Acquired Resistance against Viruses in Prokaryotes. *Science*. 2007;315:1709–1712. doi:10.1126/science.1138140
127. Jefremow A, Neurath MF, Waldner MJ. CRISPR/Cas9 in Gastrointestinal Malignancies. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021 9:727217. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.72721>
128. Ji YM, Zhou, XF, Zhang J, Zheng X, Li SB, Wei ZQ, et al. DEPTOR Suppresses the Progression of Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Predicts Poor Prognosis. *Oncotarget*. 2016;7:14188–14198. doi:10.18632/oncotarget.7420.
129. Blanc V, Davidson NO. RNA Editing: Another Level of Somatic Mutagenic Activity in Gastric Cancer. *Gastroenterology*. 2016;151(4):584-587. doi: 10.1053/j.gastro.2016.08.044.
130. Wang M, Yang G, Tian Y, Zhang Q, Liu Z, Xin Y. The role of the gut microbiota in gastric cancer: the immunoregulation and immunotherapy. *Front Immunol*. 2023;14:1183331. doi: 10.3389/fimmu.2023.1183331.135.
131. Sexto RE, Al Hallak MN, Diab M, Azmi AS. Gastric cancer: a comprehensive review of current and future treatment strategies. *Cancer Metastasis Rev*. 2020;39(4):1179-1203.
132. Yu JI. Role of Adjuvant Radiotherapy in Gastric Cancer. *J Gastric Cancer*. 2023;23(1):194-206. doi: 10.5230/jgc.2023.23.e1
133. Teoh M, Clark CH, Wood K, Whitaker S, Nisbet A. Volumetric modulated arc therapy: a review of current literature and clinical use in practice. *Br J Radiol*. 2011;84(1007):967-996. doi: 10.1259/bjr/22373346
134. Li Z, Zeng J, Wang Z, Zhu H, Wei Y. Dosimetric comparison of intensity modulated and volumetric arc radiation therapy for gastric cancer. *Oncol Lett*. 2014;8(4):1427-1434. doi: 10.3892/ol.2014.2363
135. Seyedin SN, Gannon MK, Plichta KA, Abushahin L, Berg DJ, Arshava EV, et al. Safety and Efficacy of Stereotactic Body Radiation Therapy for Locoregional Recurrences After Prior Chemoradiation for Advanced Esophageal Carcinoma. *Front Oncol*. 2020;10:1311. doi: 10.3389/fonc.2020.01311
136. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet*. 2019;393(10185):2051-2058. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32487-5.

137. Mahadevan A, Blanck O, Lanciano R, Peddada A, Sundararaman S, D'Ambrosio D, et al. Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for liver metastasis - clinical outcomes from the international multi-institutional RSSearch® Patient Registry. *Radiat Oncol.* 2018;13(1):26. doi: 10.1186/s13014-018-0969-2
138. Liu Q, Zhu Z, Chen Y, Deng J, Ai D, Liu Q, et al. Phase 2 Study of Stereotactic Body Radiation Therapy for Patients with Oligometastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020;108(3):707-715. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.05.003
139. Nogueira LM, Jemal A, Yabroff KR, Efstathiou JA. Assessment of proton beam therapy use among patients with newly diagnosed cancer in the US, 2004-2018. *JAMA Netw Open.* 2022;5:e229025.
140. Collings EW, Lu L, Gupta N, Sumption MD. Accelerators, gantries, magnets and imaging systems for particle beam therapy: recent status and prospects for improvement. *Front Oncol.* 2022;11:737837.
141. Mondlane G, Gubanski M, Lind PA, Ureba A, Siegbahn A. Comparison of gastric-cancer radiotherapy performed with volumetric modulated arc therapy or single-field uniform-dose proton therapy. *Acta Oncol.* 2017;56:832-838.
142. Lin SH, Hobbs BP, Verma V, Tidwell RS, Smith GL, Lei X, et al. Randomized Phase IIB Trial of Proton Beam Therapy Versus Intensity-Modulated Radiation Therapy for Locally Advanced Esophageal Cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(14):1569-1579. doi: 10.1200/JCO.19.02503
143. Mesci A, Wong RK. Current and future strategies for radiation therapy in gastric cancer. *J Surg Oncol.* 2022;125(7):1161-1175. doi: 10.1002/jso.26880
144. Favaudon V, Caplier L, Monceau V, et al. Ultrahigh dose- rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice. *Sci Transl Med.* 2014;6(245):245ra93
145. Borghini, A.; Vecoli, C.; Labate, L.; Panetta, D.; Andreassi, M.G.; Gizzi, L.A. FLASH UHDRs in radiotherapy: Preclinical and radiobiological evidence. *Int. J. Radiat. Biol.* 2022; 98:127–135.
146. Chow JCL, Ruda HE. Flash Radiotherapy: Innovative Cancer Treatment. *Encyclopedia.* 2023;3(3):808-823. <https://doi.org/10.3390/encyclopedia3030058>

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Presente y futuro del cáncer de seno HER2 positivo y Triple negativo

Present and future of HER2 positive and Triple negative breast cancer

William Armando Mantilla Duran¹, Paolo Tarantino^{2,3}

1. Unidad Funcional de Cáncer de Seno, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.
2. Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, Estados Unidos .
3. Universidad de Milán, Milán, Italia.

Resumen

El cáncer de seno (BC) es la enfermedad más frecuente a nivel global y la segunda causa de muerte relacionada con cáncer. Desde el año 1990 se ha observado BC por su sigla en inglés; sin embargo, en Colombia, la supervivencia a 5 años sigue siendo baja. El entendimiento de los subtipos de cáncer y su terapéutica individual puede significar una oportunidad para mejorar el pronóstico de esta enfermedad en el país. Dentro de los subtipos descritos hay 2 que requieren una revisión en detalle: el subtipo HER2 positivo, un subtipo con alto riesgo de recaída, que con la introducción de tratamiento dirigido antiHER2 se convirtió en un ejemplo del tratamiento personalizado en cáncer, y el cáncer de seno triple negativo (TNBC), un grupo de tumores del seno que comparten una característica fenotípica común (la ausencia de expresión de HR y HER2) que tenía un Pronóstico pobre, con pocas opciones de tratamiento dirigido. La introducción de los anticuerpos monoclonales (MoAB por su sigla en inglés) significó un cambio en el paradigma terapéutico del BC HER2 positivo, mientras la introducción de medicamentos de inmunoterapia está cambiando la terapéutica del TNBC. Sin embargo, en ambos subtipos la aparición de anticuerpos conjugados con medicamentos supone un nuevo modelo terapéutico y una ventana de oportunidad para responder a las necesidades terapéuticas específicas para cada subgrupo.

Recibido:
Noviembre 1, 2023

Aceptado:
Noviembre 15, 2023

Correspondencia:
wmantilla@fctic.org

DOI: 10.56050/01205498.2314

Palabras clave: Cáncer de seno; Her2; Anticuerpo monoclonal; Cáncer de seno triple negativo; Tratamiento dirigido; Medicina de precisión.

Abstract

Breast cancer (BC) is the most common disease globally and the second cause of cancer-related death. Since 1990, a decrease in BC-related mortality has been observed. However, in Colombia, 5-year survival remains low. Understanding the subtypes of cancer and their therapy may mean an opportunity to improve the prognosis of this disease in the country. Among the subtypes described, there are two that require a detailed review: the HER2-positive subtype, a subtype with a high risk of relapse, which, with the introduction of targeted anti-HER2 treatment, became an example of personalized therapy in cancer, and breast cancer. Triple-negative breast (TNBC) is a group of breast tumors sharing a common phenotypic feature (the absence of HR and HER2 expression) that until recently had a poor prognosis with few targeted treatment options. The introduction of monoclonal antibodies (MoAB) meant a change in the therapeutic paradigm of HER2 positive BC, while the introduction of immunotherapy medications is changing the therapeutics of TNBC; however, in both subtypes, the appearance of antibodies conjugated with drugs represents a new therapeutic model and a window of opportunity to respond to the specific therapeutic needs of each subgroup.

Keywords: Breast cancer, Her2; Monoclonal antibody; Triple-negative breast cancer; Targeted therapy; Precision medicine.

Introducción

El cáncer de seno BC, por su sigla en inglés, es la enfermedad más frecuente a nivel global, con una incidencia estimada ajustada por edad (ASR) para el año 2020 de 47,3 casos por cada 100.000 habitantes. Adicionalmente es la principal segunda causa de muerte relacionada con cáncer a nivel global, con una ASR de 13,6 muertes por cada 100.000 habitantes, lo cual significó cerca de 685.000 muertes durante el año 2020. De estas muertes, 497.000 se presentaron en países de ingresos bajos o medios (Según la definición del banco mundial) Correspondientes al 72 % del total de muertes globales (1).

Desde el año 1990 se ha observado una disminución de la mortalidad relacionada con cáncer de seno; esta disminución es más marcada en países de ingresos altos, mientras en los de ingresos bajos la mortalidad se ha mantenido estable o, en algunos casos, ha incrementado. Es importante analizar la situación de Colombia, en donde, según el registro poblacional

de cáncer de Cali, se ha presentado una disminución de la mortalidad relacionada con BC desde el año 2000, con un ASR de 15,6 a 13,4 muertes por cada 100.000 habitantes en el 2014 (2). No obstante, la supervivencia esperada a 5 años fue de 74,4 % para el mismo periodo, ubicando a Colombia como uno de los países con una de las más bajas supervivencias esperadas a 5 años del continente (3).

Se han postulado múltiples razones para la disminución de la mortalidad relacionada con BC, siendo probablemente las cuatro principales: (4-7).

1. El incremento en el conocimiento público de la enfermedad (Awareness), lo que ha llevado a una búsqueda activa de diagnóstico y atención médica.
2. Las estrategias de diagnóstico temprano que mejoran el pronóstico del cáncer al permitir su diagnóstico en etapas tempranas de la enfermedad.

3. Los avances en el tratamiento han permitido ofrecer tratamientos altamente efectivos y multimodales a las pacientes con cáncer de seno.
4. La investigación en cáncer, que ha sido la responsable de al menos 2 de los avances mencionados anteriormente y que han permitido un mejor entendimiento de la biología molecular del cáncer, facilitando la administración de terapias dirigidas, aumentando su efectividad y disminuyendo el riesgo de toxicidades innecesarias en grupos que no obtendrían beneficio de ciertas intervenciones terapéuticas.

Dentro de los grandes avances de los últimos 30 años es importante destacar el entendimiento de la biología molecular del cáncer, que ha permitido la clasificación del BC en al menos 3 subgrupos de relevancia clínica; los tumores con receptores hormonales (HR por sus siglas en inglés) positivos (caracterizados por la expresión nuclear de receptor de estrógenos y/o progestágenos), los tumores con sobre expresión del receptor de factor de crecimiento epidérmico 2 (HER2), y el subgrupo triple negativo (TNBC por sus siglas en inglés) caracterizado por la ausencia de expresión de HR y ausencia de sobre expresión de HER2. El aporte de Perou y Cols (8) fue vital para entender que las características de expresión por inmunohistoquímica se correlacionan con tumores con comportamientos biológicos diferentes desde el punto de vista de expresión de RNA (subtipos intrínsecos), lo cual sentó las bases para el tratamiento personalizado en BC. Perou y Cols., describieron 5 subtipos intrínsecos: Luminal A (LA), Luminal B (LB), HER2 enrich (HER2), Basal Like (BL) y Normal Like (NL), y más adelante, Sotiriou y Cols. (9) correlacionaron los perfiles de expresión genómica con la expresión de inmunohistoquímica, demostrando que, la correlación entre expresión por inmunohistoquímica no siempre es concordante al perfil de expresión genómica, y ahondando más en el concepto de heterogeneidad tumoral.

Desde entonces, múltiples estudios han evaluado la correlación entre la genómica, transcriptómica y proteómica, concluyendo que, la clasificación

por expresión de RNA tiene una alta correlación con los subtipos identificados por genómica o proteómica (10), y que la correlación entre subtipos intrínsecos y expresión por inmunohistoquímica varía entre 55 y 85 % dependiendo del subtipo analizado (11,12). La **Tabla 1** resume la variabilidad entre la clasificación por subtipo intrínseco y por expresión IHQ.

Dentro de los subtipos descritos hay dos que requieren una revisión en detalle: el subtipo HER2 positivo, por tratarse de un subtipo con alto riesgo de recaída, que con la introducción de tratamiento dirigido antiHER2 se convirtió en un ejemplo del tratamiento personalizado en cáncer, y el TNBC, un grupo de tumores del seno que comparten una característica fenotípica común (la ausencia de expresión de HR y HER2) con un comportamiento clínico heterogéneo, con factores de riesgo no claramente identificados, con un pronóstico pobre (con el peor pronóstico entre todos los subtipos de BC) y hasta hace poco, con pocas opciones de tratamiento dirigido, lo que constituye este subtipo de BC en una necesidad médica insatisfecha.

Cáncer de seno HER2 positivo

El BC HER2 positivo es un subtipo de cáncer caracterizado por la sobre expresión en la membrana celular del receptor HER2, evaluada por IHQ y/o la amplificación del gen HER2/neu evaluada por técnica de fluorescencia *in situ* (FISH) o hibridación *in situ* (ISH) (13) y se presenta en aproximadamente el 15% de los casos de BC (14). El receptor HER2 es una proteína de membrana que actúa como un receptor de Tirosina kinasa tipo I (15) y su sobre-expresión está descrita de manera amplia como un mecanismo de supervivencia y proliferación en BC. Slamon y Cols. describieron el impacto pronóstico de la sobre-expresión de la proteína HER2, en su forma P185, en el pronóstico del cáncer. La sobre-expresión se produce principalmente por la presencia de múltiples copias del gen, que puede llevar a la presencia de 2 a 30 veces

	Subtipo Intrínseco			
Expresión IHQ	Luminal A (%)	Luminal B	HER2 enrich	Basal Like
HR positivo (n=781)	270 (45,7)	221 (39,4)	95 (12,2)	21 (2,7)
HER2 positivo (n=196)	10 (5,1)	45 (23)	137 (69,9)	4 (2)
HER2 positivo HR positivo (n=65)	3 (4,6)	23 (35,4)	39 (60)	0
HER2 positivo HR negativo (n=39)	0	7 (17,9)	30 (77)	2 (5,1)
TNBC	4 (3,9)	10 (9,9)	30 (29,7)	57 (56,4)

Tabla 1. Correlación entre clasificación por IHQ y subtipos intrínsecos.

la copia del gen, y hasta 2.000.000 de moléculas de la proteína expresadas en la membrana celular, lo cual contrasta con la concentración normal de moléculas contrasta entre 20.000 y 50.000 (16).

Receptor HER2 y vías de señalización

El receptor HER2 hace parte de la familia de receptores para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR), una familia de receptores ampliamente distribuida en las células epiteliales de múltiples órganos, con un papel importante en la transición epitelio mesénquima (17). El receptor de HER2 juega un papel importante en la diferenciación de la glándula mamaria en el estado postembrionario, incluyendo la pubertad y el embarazo, convirtiéndose en un proto-oncogen de relevancia en el cáncer de mama (18). Esta familia de receptores comparten una alta similitud de su estructura primaria, con un dominio extracelular conformado por 4 subdominios que tienen funciones de fijación del ligando (Subdominio I y III) y 2 subdominios ricos en cisteína con funciones de dimerización (Subdominio

II y IV), lo cual les permite formar homodímeros o heterodímeros (19); usualmente los receptores de la familia de EGFR están en un estado de predimerización con una confirmación monomérica, la unión al ligando produce un cambio rotacional que conlleva a la dimerización. Sin embargo, el HER2 no tiene un ligando conocido, y su confirmación predimerización es similar a la de otros receptores de la familia del EGFR posterior a la unión con sus ligandos; por lo cual el HER2 funciona como un receptor que facilita la formación de heterodímeros y una vez se constituyen estos últimos, conllevan a un incremento en la afinidad del heterodímero con los ligandos de la unidad alterna al HER2 (20). Este mecanismo de heterodimerización genera una activación de vías de proliferación celular a través de la activación de la vía MAPK y de las vías de supervivencia celular y antiapoptosis a través de la vía de PI3K, además produce una activación de estas vías de manera sostenida, al aumentar la afinidad del heterodímero por su ligando, disminuyendo la velocidad de degradación del receptor por internalización, potenciando la fosforilación de segundos mensajeros (21). La **Figura 1** resume los mecanismos de señalización en BC HER2 positivo.

Evolución del tratamiento antiHER2

La sobre expresión de HER2 en BC se correlaciona con un pobre pronóstico, con un incremento en el riesgo de recaída y muerte asociada a BC en estadio tempranos, y a una supervivencia global (OS por sus siglas en inglés) y libre de progresión (PFS) inferiores en BC metastásico (22,23). La introducción en 1996 del anticuerpo monoclonal antiHER2 trastuzumab, conllevó a una mejoría en la PFS y en la OS en el contexto de enfermedad metastásica (24,25). En el estudio pivotal descrito por Slamon y cols. se observó una mediana de PFS (por sus siglas

en inglés) de 7,4 meses, lo cual señala la aparición de resistencia a trastuzumab después de algunos meses de tratamiento antiHER2 en el contexto de enfermedad metastásica. El beneficio observado en enfermedad metastásica conllevó a la introducción del tratamiento antiHER2 en el escenario adyuvante en combinación con esquemas de quimioterapia basadas en antraciclinas (doxorrubicina + ciclosfosfárida seguido de paclitaxel + trastuzumab) o libre de antraciclinas (docetaxel + carboplatino + trastuzumab), observando beneficio en la supervivencia libre de recaída y OS, con una reducción del riesgo de recaída del 40% y muerte del 37% respectivamente

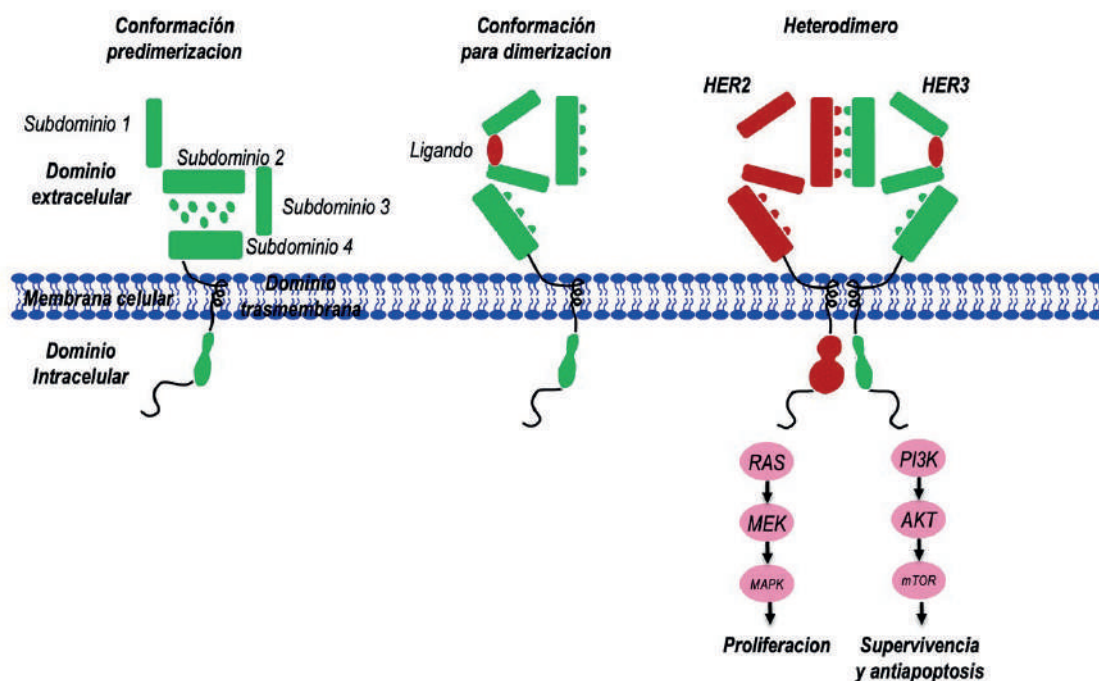


Figura 1. Mecanismos implicados en la señalización a través de HER2 (Adaptado de Yarden & Sliwkowski. Nat Rev Mol Cell Biol 2001;2:127–137).

La familia de receptores de EGFR usualmente están en una conformación predimerización, con 2 subdominios relacionados con unión al ligando (subdominio 1 y subdominio 3), la unión al ligando conlleva a un cambio estructural del receptor a una conformación que facilita la dimerización. El receptor HER2 tiene una conformación de dimerización basal, que facilita la heterodimerización con otros receptores de la familia del EGFR, aumenta la afinidad por ligandos y disminuye la velocidad de internalización del heterodímero, facilitando la señalización a través de la vía de MAPK y PI3K y estimulando la proliferación, supervivencia y señales antiapoptóticas. La alta concentración del receptor HER2 en el BC HER2 sobre-expresado facilita la heterodimerización y potencia la intensidad de la señal oncogénica, haciendo esta señalización independiente de un ligando.

(26). La terapia antiHER2 también se trasladó al escenario neoadyuvante, donde se observó beneficio en las tasas de respuesta patológica completa hasta del 43% (27). Pese a la optimización del tratamiento neoadyuvante, aún se observa un riesgo residual y los mecanismos de resistencia de recaída del 10-31% (28), lo que señala que existe un grupo de pacientes con BC no metastásico con resistencia al tratamiento antiHER2. La necesidad de continuar mejorando el pronóstico en los pacientes con BC temprano HER2 positivo, y la búsqueda de opciones curativas para los pacientes con enfermedad metastásica HER2 positivo han llevado a aprobación de múltiples tratamientos antiHER2 adicionales al trastuzumab, los cuales se clasifican en 3 familias de medicamentos: Anticuerpos monoclonales (MoABs por sus siglas en inglés): Pertuzumab (29-31), Margetuximab (32), inhibidores de tirosina kinasa (iTK): Lapatinib (33), Neratinib (34,35), Tucatinib (36), y Anticuerpos conjugados con drogas (ADC): TDM1 (37,38) y Trastuzumab Deruxtecan (TDXd) (39). A pesar de la introducción de nuevos tratamientos tanto en el escenario neoadyuvante como metastásico, se siguen presentando recaídas

en la enfermedad temprana, y la enfermedad metastásica es aún incurable en la mayoría de los casos; Es necesario entender los mecanismos de acción de los tratamientos actuales y los mecanismos de resistencia que permitan vislumbrar modelos futuros para el tratamiento antiHER2. La **Tabla 2** resume los medicamentos antiHER2 aprobados por las 2 principales agencias regulatorias globales y su escenario de aprobación.

Mecanismos de acción del tratamiento antiHER2

La señalización a través de HER2 induce activación de la vía *MAPK* y *PI3K*, induciendo proliferación, supervivencia y antiapoptosis, incrementando la afinidad de los heterodímeros por ligandos y disminuyendo la velocidad de internalización y degradación de los dímeros de receptores.

Los MoABs antiHER2 están diseñados para unirse al dominio extracelular del receptor HER2, en diferentes subdominios Trastuzumab y Margetuximab, MoABs, de tipo IgG1 se unen al subdominio

Medicamento	Neoadyuvancia	Adyuvancia	mBC	Referencia
Trastuzumab	Si	Si	Si	25, 26, 27
Pertuzumab	Si	Si (En compromiso ganglionar)	Si	29, 30, 31
Margetuximab	No	No	Si (4ta línea o posterior)	32
Lapatinib	No	No	Si (3ra línea o posterior)	33
Neratinib	No	Si (Adyuvancia Extendida)	Si (4ta línea o posterior)	34, 35
Tucatinib	No	No	Si (2da línea o posterior)	36
Trastuzumab Emtansina	No	Si (Enfermedad residual post-neoadyuvancia)	Si (2da línea o posterior)	37, 38
Trastuzumab Deruxtecan	No	No	Si (2da línea o posterior)	39

Tabla 2. Tratamientos antiHER2 disponibles e indicación de uso.

4, mientras Pertuzumab, un MoAB de tipo IgG1, se une al subdominio 2 a través de su porción FAB.

Su porción Fc activa la fracción C1 del complemento, induciendo citotoxicidad dependiente del complemento; adicionalmente, estimula el reclutamiento de células inmunes efectoras mediante la unión al receptor gama de la porción Fc (FcγR) induciendo citotoxicidad celular inducida por anticuerpos (40). La unión los MoABs al receptor HER2 también conlleva a un incremento en la internalización y degradación del complejo antígeno-anticuerpo, disminuyendo la concentración de membrana del HER2, y alterando la afinidad por ligandos de los heterodímeros de HER2 con otros miembros de la familia de receptores (41), al generar inestabilidad del heterodímero (Trastuzumab y Margetuximab) o inhibiendo la formación de heterodímeros (Pertuzumab). Todos los mecanismos de acción antes mencionados disminuyen la señalización por la vía de MAPK y PI3K, disminuyendo la supervivencia, la proliferación y la antiapoptosis.

Los iTKs son moléculas pequeñas que compiten por el sitio de unión del ATP en el dominio intracelular de los receptores de membrana tipo tirosina kinasa, al prevenir la unión del ATP, evitan la señalización de segundos mensajeros y la activación de vías de señalización intracelulares. Actualmente hay 3 iTKs aprobados para el tratamiento del BC HER2 positivo en diferentes escenarios: Lapatinib, Neratinib y Tucatinib, que difieren en el tipo de inhibición: Lapatinib y Tucatinib conllevan a inhibición reversible, Neratinib a inhibición irreversible y la selectividad (Tucatinib, Lapatinib y Neratinib de mayor a menor selectividad), el pyrotinib es una cuarta molécula actualmente en estudio (42). La unión a los residuos de fosforilación del HER2 inhiben la activación de la vía de MAPK y PI3K, disminuyendo la supervivencia, la proliferación y la antiapoptosis. La combinación de MoABs e iTKs ha demostrado tener un efecto aditivo en el contexto de enfermedad metastásica demostrando que sus mecanismos de acción son independientes. La **Figura 2** resume los mecanismos de acción de los tratamientos antiHER2.

Mecanismos de resistencia al tratamiento antiHER2

Partiendo del entendimiento de los mecanismos de acción, los mecanismos de resistencia permiten reactivar la señalización a través del HER2 (43). Múltiples mecanismos de resistencia se han descrito, dentro de los cuales podemos mencionar:

1. Alteraciones en la unión de la terapia dirigida al blanco terapéutico: Se puede alterar la unión del MoAB con el receptor, entre otros mecanismos, mediante la coexpresión de MUC4 que disminuye la capacidad de fijación del trastuzumab (44), esto también se puede presentar por mutaciones del HER2 en la zona de fijación de MoABs que conlleva a incapacidad para la unión antígeno-anticuerpo o mutaciones del dominio intracelular que previenen la unión de iTKs; dentro de estas es importante mencionar la mutación L755S que confiere resistencia al lapatinib, neratinib y resistencia cruzada al tucatinib. No obstante, las mutaciones en el HER2 son infrecuentes, presentes en alrededor del 3% de los BC HER2 positivo (45).
2. Incremento en la señalización redundante por vías alternas a través de otros receptores como el receptor para el factor de crecimiento, similar a la insulina o el receptor de estrógenos (IGF-IR) (46), por lo que la célula tumoral se hace menos dependiente de la señalización a través del HER2.
3. Mutaciones en mensajeros intracelulares: conllevan a activación de las vías de señalización del HER2 no dependiente del receptor de membrana, siendo las principales alteraciones las mutaciones en PIK3CA presentes hasta el 31% de los tumores HER2 positivo. Las alteraciones por pérdida de función de AKT o PTEN se relacionan con resistencia a la terapia antiHER2 (47).
4. Pérdida del HER2: Se ha demostrado una pérdida del dominio extracelular del HER2, con permanencia del dominio intracelular en su forma activa (P95), por lo cual no se dispondría de un blanco para la fijación del MoAB.

Esta alteración se relaciona con un aumento del riesgo de recaída y disminución de la PFS en enfermedad metastásica (48).

Es importante el reconocimiento reciente del BC HER2 positivo como una entidad heterogénea, en lo que, adicional a los mecanismos de resistencia descritos, es importante valorar, de manera objetiva la dependencia tumoral de la señalización HER2. Múltiples trabajos han demostrado que el nivel de sobre expresión de HER2 por FISH tiene una relación directa con la respuesta al tratamiento antiHER2, en la que pacientes con alta relación HER2:CEP17 (mayor a 7) tienen una mayor probabilidad de alcanzar una ypCR (49). Así mismo, tumores con una alta relación tienen una respuesta sostenida mayor a TMD1 en el tratamiento de la

enfermedad metastásica. Recientemente, Villacampa y Cols. describieron la prueba HER2Dx como una herramienta que integra parámetros clínicos y de expresión de RNA que predice el pronóstico y la probabilidad de alcanzar ypCR (50), siendo la expresión de RNA del clúster HER2 uno de los parámetros más relevantes, confirmando la importancia de definir el nivel de dependencia de la señalización HER2 como un factor para predecir la respuesta a los tratamientos dirigidos.

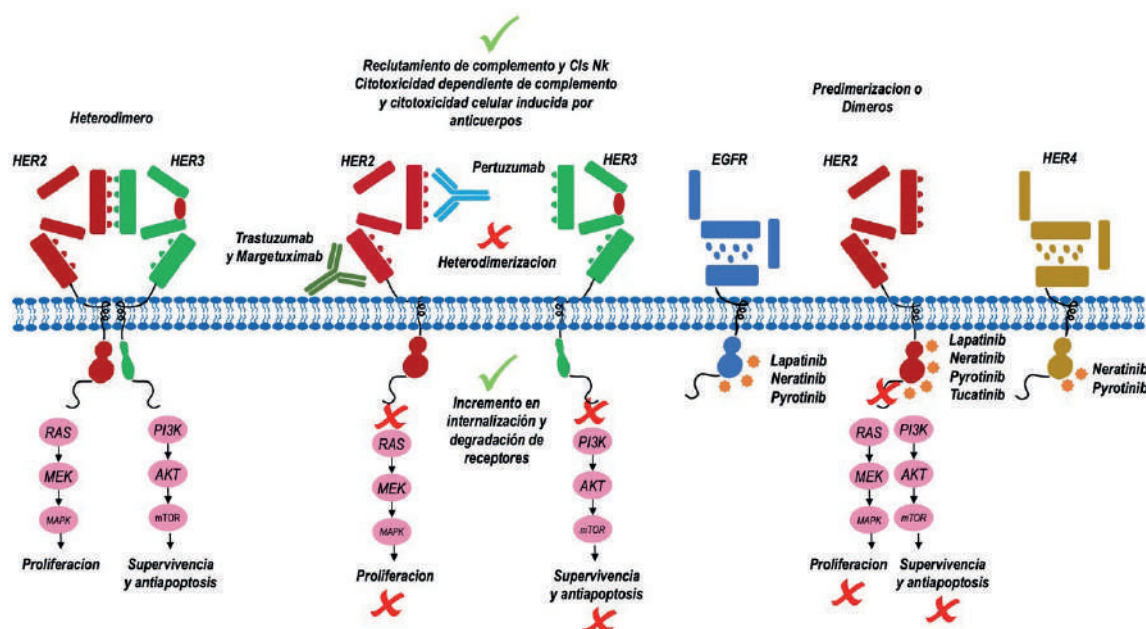


Figura 2. Mecanismos de acción de los tratamientos antiHER2.

Mecanismo de acción de los MoABs e iTKs. La señalización a través de HER2 induce activación de la vía MAPK y PI3K, induciendo proliferación, supervivencia y antiapoptosis, incrementando la afinidad de los heterodímeros por ligandos y disminuyendo la velocidad de internalización y degradación del heterodímero. Los MoABs se unen al subdominio 4 (trastuzumab y margetuximab), o al subdominio 2 (Pertuzumab), induciendo reclutamiento de complemento y el reclutamiento de células efectoras inmunes, conllevando a citotoxicidad dependiente de complemento y citotoxicidad celular inducida por anticuerpos. La unión del receptor y los MoABs previenen la formación de heterodímeros. Este efecto teórico es mayor con pertuzumab por su unión al subdominio de dimerización, y se disminuye la concentración de membrana del receptor y la degradación por internalización; esto inhibe la activación de vías de señalización a través de MAPK y PI3K, y disminuye la proliferación, supervivencia y antiapoptosis en las células tumorales. Los iTKs se unen al dominio intracelular del HER2 con inhibición adicional de otros dominios intracelulares como el EGFR y el HER4, esto previene la fosforilación de segundos mensajeros, inhibiendo la señalización a través de MAPK y PI3K entre otras vías.

Cáncer de seno triple negativo

Desde el trabajo de Perou y Cols. (8), el subtipo basal like se constituyó en un subtipo de relevancia clínica por su comportamiento agresivo y su relativa ausencia de marcadores predictivos de respuesta a terapias dirigidas. Estos tumores se caracterizaban en su mayoría por la ausencia de expresión de receptores de estrógenos, progestágenos y ausencia de sobre expresión de HER2, por lo cual se acuñó el término cáncer de seno triple negativo (TNBC por sus siglas en inglés) (51). Sin embargo, como se expuso previamente (Tabla 1), la correlación entre la expresión por IHC y los subtipos intrínsecos para el caso del TNBC es de alrededor del 55%. Esta correlación puede incrementarse al incluir en los estudios de IHC marcadores para células basales como CK4/5 y EGFR, permitiendo refinar el pronóstico del TNBC (52).

El TNBC es aproximadamente el 12,5% de los BC (51). Sin embargo, se ha descrito una incidencia mayor en población afrodescendiente, con un incremento del riesgo en pacientes con ancestría africana (53) y en población hispana, alcanzando hasta el 23% de los casos de BC (54). Se trata de un subtipo con un pobre pronóstico, con un incremento del riesgo de recaída y muerte en el contexto de la enfermedad temprana y una PFS y OS inferiores en el contexto de enfermedad metastásica, lo cual conlleva a que el TNBC aporte un exceso de mortalidad en BC, ya que siendo el 12% de los casos diagnosticados, es la causa del 30% de las muertes por BC (55). Adicionalmente, el comportamiento clínico del TNBC también difiere de otros subtipos, con un incremento del riesgo de metástasis a pulmón, hígado y sistema nervioso central (órganos en donde las metástasis confieren un pobre pronóstico), y un riesgo menor de metástasis en hueso, con un incremento del riesgo de recaída en los 3 primeros años desde el diagnóstico, lo que ratifica su comportamiento agresivo (56-58).

Heterogeneidad del TNBC

El TNBC comparte la característica fenotípica común de la ausencia de expresión de HR y HER2. Es más un grupo de enfermedades heterogéneas molecularmente que una sola entidad. Por esta razón, desde la descripción original de Perou y Cols. se han propuesto varias clasificaciones que se superponen y que identifican potenciales subtipos de TNBC, de las cuales resaltamos las más relevantes:

- ◆ Subtipos intrínsecos: Perou y cols. (8) describieron que, en el subtipo TNBC se pueden presentar los diferentes subtipos intrínsecos a saber BL, HER2, LA, LB. Este mismo grupo describió el subtipo Claudin Low (CL), con un subtipo intrínseco adicional exclusivo del TNBC (59).
- ◆ Clasificación por expresión genómica: Descrita por Lehmann y Cols. (60), basada en expresión genómica, describió 6 subgrupos: Basal Like 1 (BL1), con repuesta elevada el daño del DNA como su huella distintiva, así como activación de vías de ciclo celular y proliferación. Basal Like 2 (BL2), con activación de las vías mediadas por receptores de membrana como EGFR y IGF-IL, así como activación de la vía MET. Inmunomodulatorio (IM), con activación de la vía de escape inmune a través de CTLA4 y activación de la vía NFκB entre otros. Mesenquimal (M), con activación de vías de movilidad celular y transición epitelio mesenquima entre otras. Mesenquimal Like (ML), que comparte vías canónicas con el subtipo mesenquimal, siendo su característica distintiva la coactivación de vías de señalización asociados a receptores de membrana como el EGFR y PI3K. Este subtipo tiene una alta correlación con el subtipo CL descrito en la clasificación por subtipos intrínsecos. Luminal rico en receptor de andrógeno (LAR por sus siglas en inglés), con activación de vías de receptor de andrógenos y estrógenos como la característica distintiva de este subgrupo. La mayor importancia de esta clasificación es que propone una estrategia diferencial basada en los perfiles de expresión.

- ◆ Clasificación por expresión genómica y RNA: Descrita por Burnstein y cols. **(61)** Esta clasificación buscaba validar los perfiles de expresión genética de Lehmann en un subgrupo de TNBC confirmados por IHC, observando que no todos los subtipos se identificaban cuando los tumores seleccionados eran confirmados por IHC. Por esto, Burnstein y Cols. propusieron una clasificación con 4 subgrupos: LAR, superpuesta con la subtipo LAR, descrito por Lehmann, caracterizado por la activación de la vía de receptor de andrógenos y el receptor de estrógenos. Mesenquimal Stem Like (MSL), un subgrupo que agrupa el M y la mayoría de los ML de Lehmann, se caracteriza por activación de vías de ciclo celular, reparación de DNA, mismatch repair y activación de vías de señalización de receptores de membrana tipo IGFR. Basal Like con inmunosupresión (BLIS); en este grupo se ubicaron parcialmente los tumores BL1 y BL2 de Lehmann, y se caracteriza por supresión de la vía de activación de linfocitos B, células NK y vías de citoquinas. Basal Like con activación inmune (BLIA por sus siglas en inglés) este grupo incluye parcialmente los subgrupos BL1 y BL2 de Lehmann y contrario al subgrupo anterior muestra activación de vía de respuesta inmune celular y citoquinas, adicionalmente con activación de la vía STAT, siendo el grupo de mejor pronóstico.

Entendiendo la complejidad y heterogeneidad del TNBC, Le Du y Cols. propusieron una agrupación de las clasificaciones antes descritas en 5 categorías, buscando potenciar la posibilidad de ofrecer tratamientos dirigidos en TNBC: Basal Like con alteración de las vías de reparación de DNA, Mesenquimal Like, Inmuno asociado, Luminal apocrino, HER2 enriquecido **(62)**. La **Figura 3** resume la interacción entre las categorías antes descritas y la categorización propuesta por Le Du.

Evolución del tratamiento en TNBC

Las bases del tratamiento del TNBC provienen de estudios diseñados para el tratamiento del BC en general, en los diversos escenarios de tratamiento (neoadyuvante, adyuvante o metastásico) y analizados retrospectivamente para evaluar la eficacia en este subgrupo. Recientemente se han explorado terapias dirigidas para blancos que están enriquecidos en este subtipo tumoral, como la vía de reparación de recombinación homóloga deficiente (HRD por sus siglas en inglés), que puede encontrarse alterada hasta en el 45% de los casos de TNBC o mutaciones de *BRCA1/2*, presentes hasta en el 20% los casos **(63)**. Otra estrategia terapéutica explorada es el uso de inmunoterapia, dada la presencia de un grupo importante de TNBC con perfiles de expresión que sugieren la actividad activación de mecanismos de evasión inmune.

Uno de los paradigmas en el tratamiento de este subtipo es la utilidad de los platinos en el tratamiento adyuvante y de enfermedad metastásica; idea basada en la capacidad de inducción de daño de doble cadena de DNA mediado por las sales de platino y la alta prevalencia de HRD en este subtipo. Tutt y Cols. evaluaron el uso de carboplatino en comparación con docetaxel en pacientes con TNBC, sin encontrar diferencias en PFS; sin embargo, al seleccionar mutaciones de *BRCA1/2* se observó un incremento en la proporción de respuesta (68% *vs.* 33% para carboplatino y docetaxel respectivamente) y un incremento en el tiempo de PFS, con una mediana de 6,8 meses en comparación con 4,8 meses en el brazo de docetaxel **(64)**.

Contrario al escenario de enfermedad metastásica, en el escenario (neo)adyuvante múltiples estudios fase II o de diseño retrospectivo han descrito un incremento en la proporción de ypCR (50% de los casos) al agregar un platino a una quimioterapia basada en antraciclinas y taxanos; con hallazgos en sobrevida libre de recaída u OS discordantes **(65,66)**. Recientemente se presentó un estudio fase III de la adición de carboplatino a un esquema secuencial

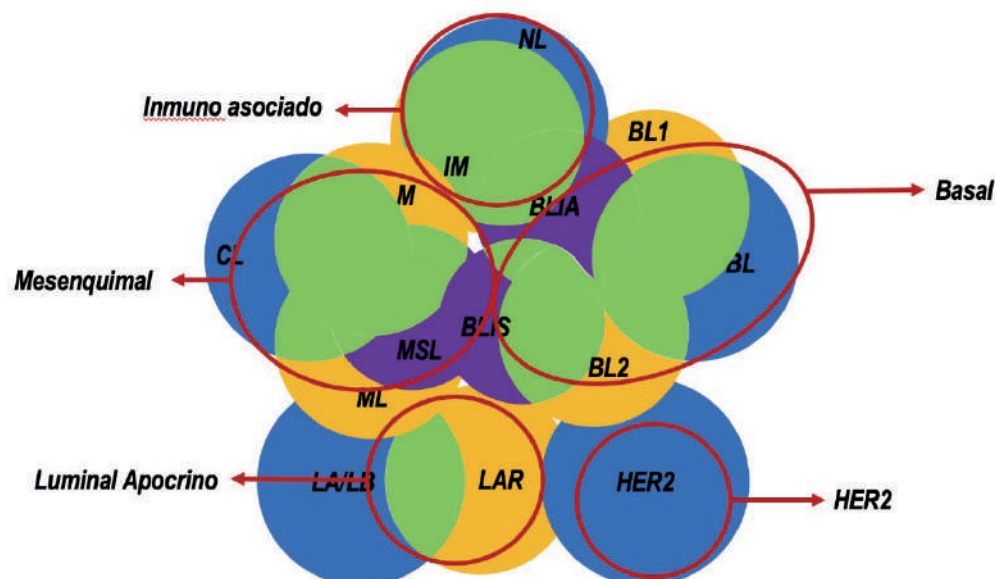


Figura 3. Integración de clasificaciones moleculares en TNBC (Adaptado de Le Du F y Cols. The oncologist 2016;21:1050–1062.).

En azul subtipos intrínsecos de Perou y Prat. En amarillo subtipos de Lehmann. En púrpura subtipos de Burnstein. En verde puntos de intersección de diferentes subtipos y clasificaciones. Líneas rojas resaltadas úlasificación propuesta por Le Du. NL: Normal Like. BL: Basal Like. LA: Luminal A. LB: Luminal B. CL: Claudin Low. BL1: Basal Like 1. BL2: Basal Like 2. LAR: Luminal rico en andrógenos. ML: Mesenquimal Like. M: Mesenquimal. IM: Inmunomediado. BLIA: Basal Like Inmuno activado. BLIS: Basal Like inmuno suprimido. MSL: Mesenquimal Stem Like.

con antraclinas y taxanos, encontrando una ypCR de 55%, y un beneficio en la supervivencia libre de recaída y en supervivencia global, con una reducción del riesgo de recaída del 21% y de muerte del 25% (67), por lo cual la adición de carboplatino al tratamiento neoadyuvante de TNBC debe considerarse un estándar de tratamiento, principalmente en pacientes con adecuada funcionalidad.

TNBC con mutaciones de BRCA1/2 o HRD

El TNBC se encuentra enriquecido para HRD y mutaciones de *BRCA1/2*; esto genera una incapacidad estructural para la reparación del DNA por la vía de la recombinación homóloga, cuando se presentan daños de doble cadena del DNA (68). Los inhibidores PARP (iPARP) son un grupo de medicamentos que se caracterizan por inhibir las polimerasas de poli ADP ribosa (PARP), un grupo de proteínas relacionadas con reparación de DNA en daños de una cadena, entre otras funciones. En las células que presentan HRD, cuando se presentan daños de doble cadena en el DNA, la reparación se desvía a la vía de reparación por PARP, por lo cual,

al utilizar un iPARP y por consiguiente inhibir esta vía de reparación, la célula se torna incapaz de reparar el DNA y se induce apoptosis. Adicionalmente, la inhibición de PARP produce atrapamiento de estas proteínas en los puntos de replicación de DNA, induciendo estrés y rupturas del DNA, aumentando el daño de doble cadena del DNA (69).

Este mecanismo de acción, denominado letalidad sintética, llevó a la introducción de iPARP en el tratamiento del cáncer de seno, con resultados prometedores con los primeros fármacos, pero estudios fase III negativos, principalmente por problemas en la selección de pacientes para estas terapias, sin embargo, en años recientes, la selección de pacientes con mutaciones germinales de *BRCA1/2*, ha llevado a la aprobación de iPARP para el tratamiento de BC metastásico inicialmente, y más recientemente en el contexto adyuvante.

Robson y Cols. compararon el tratamiento con olaparib *vs.* quimioterapia en pacientes con BC metastásico con menos de 2 líneas de tratamiento, en este estudio, el 49% de los pacientes tenían TNBC, encontrando un aumento en la mediana de PFS (7 *vs.* 4,2 meses) con un HR de 0,58, demostrando además un beneficio en OS en los pacientes tratados en primera línea de enfermedad metastásica, con una mediana de 22,6 *vs.* 14,7 meses y una HR de 0,55 (70). Litton y Cols. compararon el tratamiento; con talazoparib en BC metastásico, con 45% de pacientes con TNBC, encontrando resultados similares, con una PFS de 8,6 *vs.* 5,6 meses y un HR de 0,54 (71), por lo cual estos 2 medicamentos están aprobados para el tratamiento de BC metastásico con mutaciones germinales de *BRCA1/2*, y ha abierto la posibilidad al tratamiento en el escenario (neo)adyuvante. Tutt y Cols. compararon el tratamiento con olaparib por 1 año en pacientes con BC no metastásico de alto riesgo o con enfermedad residual postneoadyuvancia, de los cuales el 81% eran TNBC, demostrando una reducción del riesgo de recaída del 42% (72). Por último, Litton y colaboradores utilizaron talazoparib como agente único en pacientes con BC y mutación germinal de *BRCA1/2*, de los cuales el 75% eran

TNBC, encontrando una proporción de RCB 0/1 de 63% (73). Por lo anterior, el tratamiento con iPARP para pacientes con mutaciones germinales de *BRCA1/2* debe ser considerado un estándar de tratamiento en el contexto de BC metastásico o en el tratamiento adyuvante, independiente del fenotipo tumoral (entendiendo un enriquecimiento de mutaciones germinales de *BRCA1/2* en el subtipo TNBC). Es importante mencionar que también se ha demostrado actividad de los iPARP en pacientes con mutaciones germinales de *PALB2* y mutaciones somáticas de *BRCA1/2*.

Inmunoterapia en TNBC

Los tratamientos de inmunoterapia mediante el uso de MoABs dirigidos contra CTLA4, PDL1 o PD1, lo que estimula el reclutamiento de células inmunes efectoras que permiten la citotoxicidad celular, se han convertido en una piedra angular del tratamiento de múltiples tipos de tumor en múltiples escenarios terapéuticos, y esto ha sido descrito extensamente (74). Como se mencionó anteriormente, un subgrupo de TNBC se caracteriza por enriquecimiento de vías de escape al sistema inmune, por lo que, se han planteado la utilidad de los tratamientos de inmunoterapia en TNBC. Esta hipótesis llevó al diseño de al menos 2 estudios fase III de relevancia en enfermedad metastásica; Schmid y Cols. compararon el tratamiento con NAB-Paclitaxel asociado con atezolizumab o placebo, en pacientes con TNBC metastásico previamente no tratados con CPS score positivo por IHQ, encontrando un beneficio en PFS, con una mediana de 7,2 *vs.* 5,5 meses, con una HR de 0,8, sin encontrar un beneficio en OS (75). Adicionalmente, Cortes y Cols. compararon el tratamiento con quimioterapia asociado a pembrolizumab o placebo en pacientes con TNBC metastásico previamente no tratados con CPS score positivo igual o mayor a 10 por IHQ, encontrando un beneficio en PFS, con una mediana de 9,7 *vs.* 5,6 meses, con una HR de 0,65 (76), sin que la adición de inmunoterapia a la quimioterapia haya demostrado resultados similares en la segunda línea de tratamiento. Estos resultados

llevaron la aprobación de estos agentes y al diseño de múltiples estudios Fase III en el contexto (neo) adyuvante, del cual es importante destacar el trabajo de Schmid y Cols. que comparó la adición de pembrolizumab a una estrategia de quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclinas secuencial con taxano y carboplatino, para pacientes con TNBC con enfermedad localmente avanzada (T2 o mayor o N1), sin importar la expresión de PDL1, seguido de pembrolizumab adyuvante, encontrando que la adición de pembrolizumab incrementó la probabilidad de alcanzar una ypCR hasta en el 65% de los casos y con un beneficio en supervivencia libre de recaída, con un HR de 0,63 (77) lo cual convirtió la adición de pembrolizumab a la quimioterapia neoadyuvante en un estándar de tratamiento, existiendo la pregunta de qué hacer frente a pacientes con indicación de otras terapias como el capecitabine o el olaparib adyuvante, sin una respuesta basada en evidencia al momento, en donde probablemente el uso concurrente o secuencial de las terapias disponibles se impondrá como el tratamiento estándar. Loibl y Cols. evaluaron la adición de durvalumab al tratamiento neoadyuvante, sin continuar en el escenario adyuvante, encontrando un beneficio en OS independiente de la ypCR, con una OS a 3 años de 95,5% y un HR de 0,24 (78). Los beneficios observados en estos 2 estudios confirman el papel de la inmunoterapia en TNBC, aunque las diferencias en los resultados plantean cuál debería ser la duración del tratamiento de inmunoterapia en TNBC.

Nuevos modelos terapéuticos en cáncer de seno HER2 positivo y TNBC

Los subtipos HER2 positivo y TNBC enfrentan retos diferentes. En el caso del BC HER2 positivo existen 2 retos opuestos, el primero es que, si bien se ha logrado un avance muy significativo en el tratamiento de la enfermedad temprana, la enfermedad avanzada aún permanece en un escenario incurable, en el que el entendimiento de los mecanismos de resistencia supone el principal modelo terapéutico a desarrollar. Adicionalmente, la

enfermedad metastásica al sistema nervioso central (SNC) es un reto terapéutico en esta enfermedad y un sitio frecuente de progresión. Por otro lado, en la enfermedad temprana se han identificado oportunidades de intensificación del tratamiento posterior a neoadyuvancia, en que el tratamiento con TDM1 reduce el riesgo de recaída en pacientes que no alcanzan una ypCR (37), sin embargo, la mayor necesidad es la de desescalonar el tratamiento en pacientes de bajo riesgo. Recientemente, Tolane y Cols. (79) demostraron una sobrevida libre de recaída de 98,7% utilizando trastuzumab y paclitaxel en la adyuvancia de pacientes sin compromiso ganglionar y tumores menores a 3 cm, lo cual supuso un cambio en el paradigma del tratamiento de la enfermedad temprana. Cortés y Cols. (80) también han propuesto estrategias para desescalonar el tratamiento; se utilizó PET-CT para evaluar la respuesta temprana en pacientes sometidos a neoadyuvancia con trastuzumab y pertuzumab sin quimioterapia, encontrando que los pacientes con respuesta metabólica que continuaban tratamiento hasta completar 6 ciclos sin quimioterapia tienen una supervivencia libre de recaída del 95,8%, lo que implica lograr identificar un subgrupo de pacientes con BC HER2 positivo que puedan ser tratados con terapia dirigida y sin quimioterapia.

Un enfoque terapéutico para enfrentar la resistencia al tratamiento es la combinación de terapia antiHER2 con fármacos dirigidos a otras vías de señalización que pudieran estar sobre expresadas en BC HER2 positivo como la vía de PIK3CA o HR. Esta estrategia no ha demostrado un gran avance en el tratamiento.

La introducción de nuevos iTKs para el tratamiento de la enfermedad metastásica a SNC sí supone un avance en esta condición clínica. Murthy y Cols. compararon el tratamiento con capecitabina con y sin tucatinib; se incluyeron 612 pacientes con el objetivo de evaluar la supervivencia libre de progresión en pacientes con metástasis cerebrales, todos los pacientes debían haber sido tratados previamente con trastuzumab y pertuzumab y TDM1; El estudio demostró que la adición de Tucatinib conlleva a un

incremento de la PFS (PFS a 1 año 33,1% *vs.* 12,3%) con una mediana OS de 21,9 meses *vs.* 17,4 meses. En el subgrupo con metástasis cerebrales al momento de la inclusión al estudio la PFS a 1 año fue de 24,9 % *vs.* 0%. El evento adverso más frecuente fue la diarrea y el síndrome mano pie **(81)**. Basado en estos resultados, el uso de un iTK de segunda generación es una opción principalmente en pacientes con enfermedad metastásica a SNC.

La estrategia más prometedora en el manejo del BC HER2 positivo, y un punto de encuentro con el TNBC son los anticuerpos conjugados con drogas (ADCs) de tercera generación. Este grupo de medicamentos son una construcción compleja de un MoAB, un linker (Ligando o puente) y un agente terapéutico (*payload*, que en el caso de tratamientos oncológicos son moléculas pequeñas con efecto citotóxico). El mecanismo de acción de los ADCs utiliza algunos de los mecanismos de acción de las MoABs descritos anteriormente, induciendo internalización del receptor posterior a la unión con el MoAB, disminuyendo la activación de vías de señalización relacionadas con cada tipo de receptor, pero incorporando una función adicional importante. Una vez el complejo antígeno anticuerpo es internalizado se produce la formación de un lisosoma que degrada el MoAB y por diferentes mecanismos, relacionados con el tipo de linker, se produce una liberación del agente terapéutico que produce un efecto selectivo en la célula tumoral, lo cual aumenta la selectividad del tratamiento y su ventana terapéutica **(82)**. La **Figura 4** resume el mecanismo de acción de los ADCs.

Es importante destacar el efecto bystander observado en los ADCs de tercera generación. Estos compuestos utilizan un linker clivable, usualmente b-glucoronido, que se degrada por medio de glucoronidazas, enriquecidas en el microambiente tumoral, a diferencia de los ADC de segunda generación, que utilizan un linker no clivable, los linker clivables liberan el payload sin residuos peptídicos, permitiendo ser permeables a la membrana celular y se trasladan al espacio extracelular afectando células tumorales cercanas a la célula blanco; incluso,

si esta carece del receptor blanco del ADC se denomina efecto bystander y significa un avance significativo en la potencia de estos agentes terapéuticos **(83)**.

En el contexto de BC HER2 positivo, trastuzumab + deruxtecan (TDXd), un ADC de tercera generación de tipo IgG1 con un linker clivable y una razón droga anticuerpo de 8:1, ha supuesto un avance importante para el tratamiento de la enfermedad metastásica. Cortés y Cols. **(84)** compararon TDXd con TDM1 en pacientes con BC metastásico HER2 positivo que habían recibido tratamiento previo con trastuzumab y pertuzumab; se incluyeron 524 pacientes, la PFS a 1 año fue de 75,8% *vs.* 34,1% con una mediana de PFS de 28 *vs.* 6.8 meses **(85)** y un HR 0,28, y una tasa de respuesta de 79,7% *vs.* 34,2%. Es importante destacar el riesgo de neumonitis intersticial del 10,5% en el grupo de pacientes tratados con TDXd, esto llevó a la aprobación de TDXd para el tratamiento de pacientes con BC metastásico HER2 positivo en segunda línea o posterior. Otro estudio por André y Cols. **(85)** compararon TDXd con el tratamiento de elección por el médico tratante en un grupo de pacientes previamente tratados con TDM1; se incluyeron 608 pacientes randomizados 2:1 a TDXd o tratamiento estándar, demostrando una mejoría de la PFS (17,8 meses *vs.* 6,9 meses), con un incremento en el riesgo de eventos adversos, de los cuales los principales fueron la náusea y el vómito, con 10% de casos presentando neumonitis intersticial de cualquier grado (se presentaron 2 muertes por neumonitis intersticial). Este es el primer estudio que demuestra beneficio de tratamiento con un ADC en pacientes previamente tratados con un ADC y supone un cambio en el paradigma de tratamiento de la enfermedad HER2 positiva.

El TDXd también ha sido evaluado en el TNBC, el efecto *bystander* demuestra eficacia en tumores heterogéneos para la expresión de HER2; por ello, Modi y cols. **(86)** compararon TDXd con el tratamiento de elección por el investigador, en pacientes con BC metastásico con expresión baja de HER2 (definida como expresión 1+ por IHQ

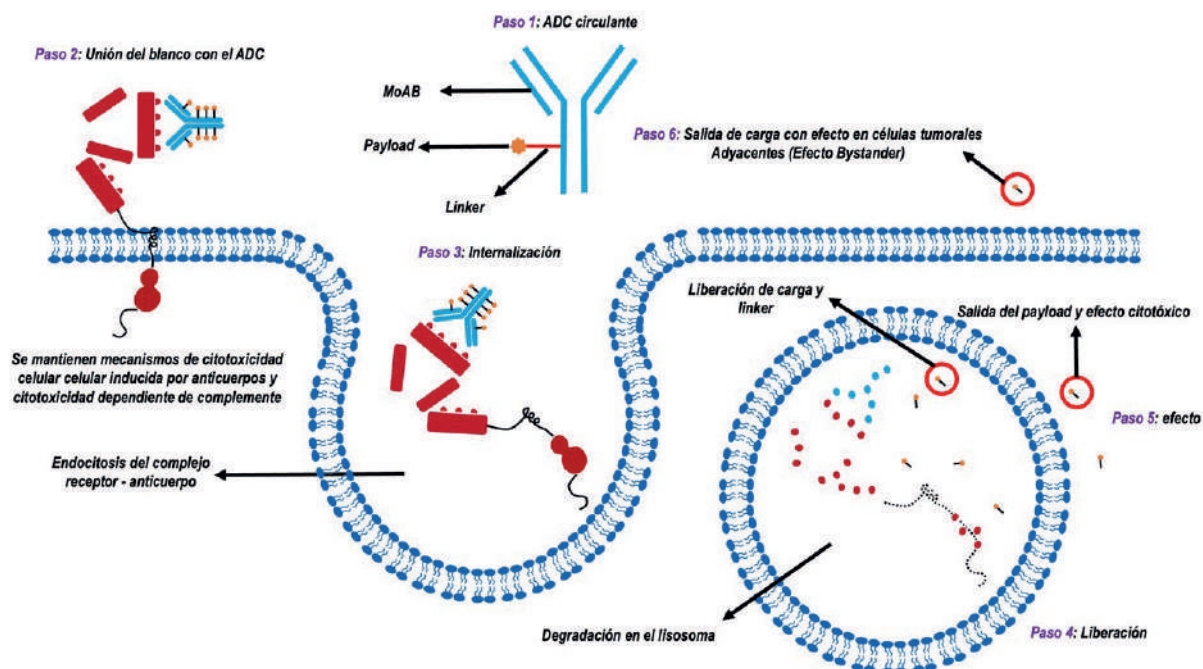


Figura 4. Mecanismo de acción de ADCs (Adaptado de Dumontet C y Cols. Nat Rev Drug Disc 2023. 22:641–661).

Mecanismo de acción de ADCs. Paso 1: El ADC ingresa a la circulación sistémica posterior a su administración por vía endovenosa, en este paso es crucial la estabilidad del compuesto dado que la liberación temprana del Payload incrementa la toxicidad y disminuye la eficacia. Paso 2: La unión del ADC con su blanco, el tipo de inmunoglobulina (IgG1 vs IgG4) definirá si el ADC tiene la capacidad de inducir citotoxicidad asociada a complemento o citotoxicidad celular. Paso 3: Internalización. Paso 4: Liberación: La liberación del payload se realizará dependiendo del tipo de linker, en los linker no clivables, la liberación se produce por degradación proteolítica del anticuerpo, mientras en los linker clivables la liberación se produce por degradación del linker (mediado por PH o por medios enzimáticos, la degradación por b-glucoronidasas es un mecanismo novedoso que mejora la liberación en tejidos tumorales por enriquecimiento de esta enzima en el espacio intracelular tumoral). Paso 5: El payload ejercerá su efecto terapéutico dependiendo del tipo de agente escogido (los más frecuentemente utilizados con agentes antitubulinicos e inhibidores de tipoisomerasa I). Paso 6: En los ADC con un linker clivable, el agente terapéutico es una molécula pequeña con capacidad para atravesar la membrana celular, por lo cual se produce una salida al espacio extracelular y se generará un efecto citotóxico en las células circundantes, lo cual aumenta la potencia del ADC (efecto bystander). Este efecto es menor en los ADC con linker no clivables.

o 2+ y FISH para HER2 negativo (13) el estudio incluyó 494 pacientes de los cuales el 11,3% eran TNBC, se observó una mejoría en la PFS de 8,5 vs. 2,9 meses en el subgrupo TNBC, con una HR de 0,46 y una mejoría de la OS de 18,2 vs. 8,3 meses. El uso de TDXd se considera una opción de tratamiento para TNBC con expresión baja de HER2.

El uso de ADCs en TNBC se ha expandido con la disponibilidad de Sacituzumab Govitecan (SG), un ADC de tercera generación de tipo IgG1 dirigido contra TROP2, una proteína de membrana que actúa como un traductor de señal relacionado con calcio, expresado ampliamente en células epiteliales y sobre expresado de manera diferencial en células tumorales (87), que utiliza un linker clivable

Nombre	Target	Subtipo IgG	Linker	Carga	DAR	Indicación
Trastuzumab Duocarmazina	HER2	IgG1	Clivable	Alquilante	2.8	BC HER2
MRG002	HER2	IgG1	Clivable	MMAE	3.6	BC HER2
ARX788	HER2	IgG1	No Clivable	MMAF	1.8	BC HER2
Trastuzumab rezetecan	HER2	IgG1	Clivable	Inh Topo I	5.3	BC HER2
Praluzatamab ravtansina	ALCAM	IgG1	Clivable	DM4	3.5	BC
Datopotamab deruxtecan	TROP2	IgG1	Clivable	DxD	4	BC
Patritumab deruxtecan	HER3	IgG1	Clivable	DxD	8	BC
Tusimitamab ravtansina	CECAM5	IgG1	Clivable	DM4	3.8	BC
Mirvetuximab soravtansina	FRa	IgG1	Clivable	DM4	3.3	TNBC
SKB264	TROP2	NA	No Clivable	Belotecan	7.4	TNBC
Ladiraruzumab Vedotina	LIV1	IgG1	Clivable	MMAE	4	TNBC

Tabla 3. ADCs en desarrollo para el tratamiento del BC HER2 positivo y TNBC.

y un inhibidor de topoisomerasa I como payload con una razón droga anticuerpo de 7,6:1, Bardia y Cols. (88) compararon el SG con la quimioterapia de elección por el médico tratamiento (eribulina, vinorelbina, capecitabina o gemcitabina) en pacientes con TNBC metastásico previamente tratado con al menos 2 líneas de tratamiento, incluyendo la exposición previa a un taxano, se incluyeron 468 pacientes, observándose una mejoría en la PFS de 5,6 meses *vs.* 1,7 meses, y un HR de 0,41, con una mejoría en OS de 12,1 *vs.* 6,7 meses y un aumento en las tasas de respuesta global de 35% *vs.* 5%; el principal evento adverso fue la neutropenia. Los hallazgos de este estudio llevaron a la aprobación de SG para el tratamiento del TNBC metastásico previamente tratado. Múltiples ADCs se encuentran en desarrollo actualmente para el tratamiento del BC metastásico, lo que consolida

la ventana de oportunidad para los ADCs como el escenario terapéutico a explorar a futuro en estos 2 subtipos de BC. La **Tabla 3** resume los ADCs en desarrollo para BC.

Conclusiones

El BC HER2 positivo y el TNBC supone un subtipo de BC agresivo, con alto riesgo de progresión y muerte, y con un incremento del riesgo de recaídas viscerales. Se han realizado múltiples avances terapéuticos en los últimos 30 años, con una mejoría significativa del pronóstico en BC HER2 positivo, mientras el TNBC aún debe ser considerado un escenario de necesidad médica insatisfecha. Los retos de cada subtipo deben ser analizados de manera individual, en enfermedad HER2 positiva, el desescalonamiento de la terapia en escenarios

tempranos y el entendimiento en las vías de resistencia y las opciones terapéuticas en la enfermedad metastásica, así como la enfermedad metastásica al SNC parecen ser los puntos de mayor relevancia, mientras que en el TNBC se necesitan estrategias terapéuticas que incorporen el entendimiento de la heterogeneidad de este subgrupo. Los ADCs son una realidad terapéutica en estos 2 subgrupos y deben ser vistos como un nuevo modelo terapéutico que busca entender potenciar la eficacia de estos agentes, disminuir su toxicidad, explorar su uso en el contexto de la enfermedad temprana, desarrollar nuevos compuestos y explorar las opciones de combinación con agentes ya disponibles, siendo de mucho interés la combinación con agentes de inmunoterapia como los inhibidores de PD1/PDL1.

Referencias

1. *Cancer Today* [Internet]; [consultado agosto 15 de 2023]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/home> Acceso el 15 de agosto de 2023.
2. User S. [Internet]. Universidad del Valle; [consultado agosto 15 de 2023]. Disponible en: <http://rpcc.univalle.edu.co> Acceso el 15 de agosto de 2023.
3. Allemani C, Matsusa T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends and cancer survival 2000 – 14 (CONCORD 3) a analysis of individual records for 37513025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018;391:1023-1075
4. Hendrick E, Helvie M, Monticciolo D. Breast cancer mortality rates have stop declining in US women younger than 40 years. *Radiology*. 2021;299:143-149.
5. Narod J, Iqbal J, Miller A. Why have breast mortality rates declined. *J Can Pol*. 2015;5:8-17.
6. Hortobay G, De la Garza Salazar J, Pritchard K, et al. The global breast cancer burden: variations in epidemiology and survival. *Clin breast cancer*. 2005;6(5):391.
7. Peto R, Boreham J, Clark M, et al. UK and USA breast cancer deaths down 25% in year 2000 at ages 20 – 69 years. *Lancet*. 2000;355(9217):1822.
8. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406:747-52.
9. Sotiriou C, Pusztai L. Gene-Expression Signatures in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2009;360:790-800.
10. Pratt A, Pineda E, Adamo B, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast*. 2015;(Suppl 2):S26-35.
11. Bastien R, Rodriguez-Lescure A, Ebbert M, et al. PAM50 breast cancer subtyping by RT-qPCR and concordance with standard clinical molecular markers. *BMC Med Genomics*. 2012; 5:44.
12. Cancer Genome Atlas N. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012;490:61e70.
13. Wolff J, Somerfield M, Dowsett M, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: ASCO - College of American Pathologist guideline update. *J Clin Oncol* 2023. 41 (22): 3876 – 3872.
14. Cronin KA, Harlan LC, Dodd KW, et al. Population-based estimate of the prevalence of HER-2 positive breast cancer tumors for early stage patients in the US. *Canc Invest*. 2010; 28:963e8.
15. Pegram, M. D, Konecny G., Slamon D. J. The Molecular and Cellular Biology of HER2/neu Gene Amplification/Overexpression and the Clinical Development of Herceptin (Trastuzumab) Therapy for Breast Cancer. *Cancer Treatment and Research*. 2000;103:57-75.
16. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235:177e82.
17. S. Burden, Y. Yarden, Neuregulins and their receptors: a versatile signaling module in organogenesis and oncogenesis, *Neuron*. 1997;18:847-855.
18. Troyer K.L., Lee D.C., Regulation of mouse mammary gland development and tumorigenesis by the ERBB signaling network, *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia* 2001. 6: 7-21.
19. Ogiso H, Ishitani R, Nureki O, et al. Crystal structure of the complex of human epidermal growth factor and receptor extracellular domains, *Cell*. 2002;110:775-787.
20. Citri A, Skaria K, Yarden J. The Deaf and dumb: Biology of ErbB2 and ErbB3. *Exp Cell Res*. 2003;284(1):54-65.
21. arden Y, Sliwkowski M. Untangling the ErbB2 signaling network. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2001; 2:127-137.
22. Muss H, Thor AD, Berry DA, et al. c-erb B-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. *N Engl J Med*. 1994;330:1260-1266.
23. Toikkanen S, Helin H, Isola J, et al. Prognostic significance of HER-2 oncoprotein expression in breast cancer: a 30-year follow-up. *J Clin Oncol*. 1992;10:1044-1048.

24. Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1996;14:737-44.
25. Slamon D, Leyland-Jones B, Shak S. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpress HER2. *N Engl J Med.* 2001; 344:783-792.
26. Perez E, Romond E, Suman V, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2 positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol.* 2014;32:3744-3752.
27. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant trastuzumab and pertuzumab in women with locally advanced inflammatory of early HER2 positive breast cancer (Neosphere) a randomized open label phase 2 trial. *Lancet oncol.* 2012;13(1):25-32.
28. van Mackelenbergh M, Loibl S, Untch M, et al. Pathologic complete response and individual patient prognosis after neoadjuvant chemotherapy plus anti human epidermal growth factor receptor 2 therapy of human epidermal growth factor receptor 2 positive early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2023;41:2998-3008.
29. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAEANA). *Ann Oncol.* 2013;24:2278-2284.
30. Von Minckwitz G, Procter M, De Azambua E, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2 positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2017;377:122-131.
31. Baselga J, Cortes J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:109-119.
32. Rugo HS, Im S, Cardoso F, et al. Efficacy of margetuximab vs trastuzumab in patients with pretreated ERBB2-positive advanced breast cancer. *JAMA Oncol.* 2021;573-584.
33. Blackwell KL, Burstein H, Storniolo A, et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:1124-1130.
34. Chan A, Delaloge S, Holmes FA, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:367-377.
35. Saura C, Oliveira M, Feng YH, et al. Neratinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with ≥ 2 HER2-directed regimens: phase 3 NALA trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(27):3138-3149.
36. Murthy RK, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(7):597-609.
37. von Minckwitz G, Huang CS, Mano M, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2 positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2019;380:617-628.
38. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;367:1783-1791.
39. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;382:610-621.
40. Costa R, Czerwiecki B. Clinical development of immunotherapies for HER2+ breast cancer a review of HER2 directed antibodies and beyond, *NPJ Breast cancer.* 2020;6:10.
41. Baselga J. Treatment of HER2 overexpressing breast cancer. *Ann Oncol.* 2012;21(Suppl 1):S35-S41.
42. Schlam I, Swain S. HER2 positive breast cancer and tyrosine kinase inhibitors the time is now. *NPJ Breast Cancer.* 2021;7:56.
43. Nahta R, Esteva FJ. HER2 therapy: molecular mechanisms of trastuzumab resistance. *Breast Cancer Res.* 2006;8(6):215.
44. Price-Schiavi SA, Jepson S, Li P, Arango M, et al. Rat Muc4 (sialomucin complex) reduces binding of anti-ErbB2 antibodies to tumor cell surfaces, a potential mechanism for herceptin resistance. *Int J Cancer.* 2002;99:783-791.
45. Xu, X. De Angelis C, Burke K, et al. HER2 reactivation through acquisition of the HER2 L755S mutation as a mechanism of acquired resistance to HER2-targeted therapy in HER2(+) breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2017;23:5123-5134.
46. Lu Y, Zi X, Zhao Y, Mascarenhas D, et al. Insulin-like growth factor-I receptor signaling and resistance to trastuzumab (Herceptin). *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:1852-1857.
47. Schettini F, Pratt A. Dissection of the biology heterogeneity of HER2 positive breast cancer. *Breast.* 2021;59:350.
48. Scaltriti M, Rojo F, Ocaña A, et al. Expression of p95HER2 a truncated form of the HER2 receptor and response to antiHER2 therapies in breast cancer. *Natl Cancer Inst.* 2007;99(8):628-38.

49. Lander E, Rappazzo K, Huang LC, et al. Using the HER2/CEP 17 FISH ratio to predict pathologic complete response following neoadjuvant antiHER2 doublet therapy in HER2 positive breast cancer. *Oncologist*. 2023;28(2):123–130.
50. Villacampa G, Tung NM, Pernas S, et al. Association of HER2DX with pathologic complete response and survival outcomes in HER2 positive breast cancer. *Ann Oncol*. 2023;34(9):783–795.
51. Bauer K, Brown M, Cress R, et al. Descriptive analysis of ER negative PR negative and HER2 negative invasive breast cancer the so call triple negative phenotype. *Cancer*. 2007;109:1721–1728.
52. Cheang M, Vobuc D, Bajdik C, et al. Basal like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple negative phenotype. *Clin Cancer Res*. 2008;14(5):1368–1376.
53. Martini R, Delpe P, Chu T, et al. African ancestry associated gene expression profiles in triple negative breast cancer underlie altered tumor biology and clinical outcome in women of African descent. *Cancer Discov*. 2022;12:2530–2551.
54. Ortiz Valdes E, Rangel Escareño R, Matus Santos JA, et al. Characterization of triple negative breast cancer gene expression profiles in Mexican patients. *Mol Clin Oncol*. 2022;18(1):5.
55. O'Brien K, Cole S, Tse CK, et al. Intrinsic breast cancer subtypes race and long term survival in the Carolina breast cancer study. *Clin Cancer Res*. 2010;16(24):6100–6110.
56. Lin NU, Claus E, Sohl J, et al. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple negative breast cancer. *Cancer*. 2008;113:2638–2645.
57. Liedtke C, Mazouni C, Hess K, et al. Response to neoadjuvant therapy and long term survival in patients with triple negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:1275–1281.
58. Dent R, Trudeau M, Pritchard K, et al. Triple negative breast cancer clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res*. 2007;13:4429–4434.
59. Strat A, Parker J, Karginova O, et al. Phenotype and molecular classification of the claudin low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Research*. 2010;12:R68.
60. Lehmann B, Bauer J, Chen X, et al. Identification of human triple negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of target therapies. *J Clin Invest*. 2011;121(7):2750–2767.
61. Burstein MD, Tsimelzon A, Poage GM, et al. Comprehensive Genomic Analysis Identifies Novel Subtypes and Targets of Triple-negative Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 2014;21(7):1688–1698.
62. Le Du F, Eckhardt B, Lim B, et al. Is the future of personalized therapy in triple negative breast cancer based on molecular subtype. *Oncotarget*. 2015;6:12890–12908.
63. Sharma P. Biology and management of patients with triple negative breast cancer. *The oncologist* 2016. 21: 1050 – 1062.
64. Tutt A, Tovey H, Cheang M, et al. A randomized phase III trial of carboplatin compared to docetaxel in BRCA1/2 mutated and pre specified triple negative breast cancer BRCAness, subgroups of the TNT trial. *Nat Med*. 2018;24(5):628–637.
65. Sikov WM, Berry DA, Perou CM et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2015;33:13–21.
66. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): A randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:747–756.
67. Gupta S, Nair NS, Haqwalidar RW, Vanmali V, Parmar V, Gulia S, et al. Addition of a platinum to the sequential taxanes-anthracycline neoadjuvant chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer. A phase III randomized controlled trial. *Cancer Research*. 2023;83(5_Supplement).
68. Underhill C, Toulmonde M, Bonnefoi H. A review of the PARP inhibitors: from bench to bedside. *Ann Oncol*. 2011;22:268–279.
69. Rose M, et al. PARP inhibitors: clinical relevance, mechanism of action and tumor resistance. *Frontiers in cell and development. Biology*. 2020;8:1–22.
70. Robson, M. E. Im S, Senkus E, et al. OlympiAD extend follow up for overall survival and safety: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Europ J Cancer*. 2023;184:39–47.
71. Litton, J. K. Rugo H, Ettl J, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med* 2018. 379:753–763.

72. Tutt A, Garber J, Kaufman B, et al. Adjuvant Olaparib for patients with BRCA1 or BRCA2 mutated breast cancer. *N Engl J Med*. 2021;384:2394–2405.
73. Litton J, Scoggins M, Hess K, et al. Neoadjuvant talazoparib for patients with operable breast cancer with a germline BRCA pathogenic variant. *J Clin Oncol*. 2020;38(5):388–394.
74. Waldman A, Fritz J, Lenardo M. A guide to cancer immunotherapy from T cell basic science to clinical practice. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:651–668.
75. Schmid P, Rugo H, Adams S, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer IMpassion130: Updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020; 21(1):44–59.
76. Cortes J, Cescon D, Rugo H, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy vs placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (Keynote 355) a randomized placebo controlled double blind phase 3 clinical trial. *Lancet*. 2020;396(10265):1817–1828.
77. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for early triple negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(9):810–821.
78. Loibl S, Schneeweiss A, Huober J, et al. Neoadjuvant durvalumab improves survival in early triple negative breast cancer independent of pathological complete response. *Ann Oncol*. 2022;33(11):1149–1158.
79. Tolaney S, Barry W, Dang C, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node negative HER2 positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2015; 372:134–141.
80. Cortes J, Perez Gonzalez JM, Ruiz-Borrego M, Stradella A, Bermejo B, Escrivá_de-Romani S, et al. 3 year invasive disease free survival of the strategy based randomized phase II PHERGain trial evaluating chemotherapy (CT) de escalation in human epidermal growth factor receptor 2 positive (HER2+) early breast cancer (eBC). Presentado en ASCO annual meeting 2023. *J Clin Oncol*. 2023;41(17_suppl).
81. Murthy R, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz S, et al. Tucatinib trastuzumab and capecitabine for the treatment of HER positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2020; 382(7):597–609.
82. Dumontet C, Reichert J, Senter P, et al. Antibody drug conjugates come of age in oncology. *Nat Rev Drug Disc*. 2023;22:641–661.
83. Ogitani Y, Hagihara K, Oitate M, et al. Bystander killing effect of DS8201a a novel anti human epidermal growth factor receptor 2 antibody drug conjugate in tumors with human epidermal growth factor receptor e heterogeneity. *Cancer Sci*. 2016;107:139–146.
84. Cortes J, Kim SB, Chung WP, et al. Trastuzumab deruxtecan vs trastuzumab emtansine for breast cancer. *N Engl J Med*. 2022;386:1143–1154.
85. Andre F, Park YH, Kim SB, et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2 positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02) a randomized open label multicentre phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10390):1773–1785.
86. Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2 low advanced breast cancer. *N Eng J Med*. 2023;387:9–20.
87. Shvartur A, Bonavida B, TROP2 and its overexpression in cancers regulation and clinical therapeutics implications. *Gen Cancer*. 2015;6:84–105.
88. Bardia A, Hurvitz S, Tolaney S, et al. Sacituzumab govittecan in metastatic triple negative breast cancer. *N Eng J Med*. 2021;384:1529–1541.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Cáncer de mama luminal: Estado del arte

Luminal breast cancer: State of the art

María A. Bravo-Garzón ¹, William A. Mantilla ¹, Sergio Cervera ¹,
José J. Caicedo ¹, Sandra X. Franco¹

1. Centro de tratamiento e investigación sobre el Cáncer Luis Carlos Sarmiento (CTIC), Bogotá, Colombia.

Resumen

A nivel mundial, el cáncer de mama es el tipo de tumor más frecuentemente diagnosticado en mujeres y es la segunda causa principal de muerte por cáncer en las mujeres. El cáncer de mama con receptores hormonales positivos, luminal, es el tipo más frecuentemente diagnosticado. Casi la mitad de las pacientes con este tipo de cáncer pueden recaer décadas después de conseguir la remisión. Los avances alcanzados en menos de una década en los desenlaces de los pacientes con este diagnóstico se deben, en gran medida, al entendimiento del microambiente tumoral, de las vías moleculares en la génesis tumoral, y a la aparición de resistencias al tratamiento.

Palabras clave: Cáncer de mama; Luminal A y B; Receptores hormonales positivos; Medicina de precisión.

Abstract

Worldwide, breast cancer is the most frequently diagnosed tumor type in women and is the second leading cause of cancer death in women. Hormone receptor-positive luminal breast cancer is the most frequently diagnosed type, with up to half of patients with this type of cancer relapsing decades after achieving remission. The advances achieved in the last decade in the outcomes of patients with this diagnosis are primarily due to the understanding of the tumor microenvironment, the molecular pathways in tumor genesis, and the emergence of resistance to treatment.

Recibido:
Noviembre 1, 2023

Aceptado:
Noviembre 15, 2023

Correspondencia:
mbravo@fctic.org

DOI: 10.56050/01205498.2315

Keywords: Breast cancer; Luminal A and B; Hormone receptor-positive; Precision medicine.

Introducción

A nivel mundial, el cáncer de mama es el tipo de tumor más frecuentemente diagnosticado en mujeres y es la segunda causa principal de muerte por cáncer en las mujeres (1). El cáncer de mama de receptores hormonales positivos (RH+), que incluye los subtipos luminales A y B, es el tipo más diagnosticado, representando entre el 60 - 70 % del cáncer de seno (2). Se caracteriza por la dependencia de la señalización de la vía del receptor de estrógeno (ER) y su comportamiento, aunque se cree indolente, puede ser muy heterogéneo. A pesar de los avances en las estrategias de diagnóstico temprano y tratamiento, la mitad de las pacientes con este tipo de cáncer pueden recaer décadas después de conseguir la remisión (3). El entendimiento de las vías moleculares en la génesis tumoral la aparición de resistencias al tratamiento y el microambiente tumoral han sido primordiales para encontrar nuevos métodos de diagnóstico y tratamiento que han mejorado los desenlaces de este grupo de pacientes.

Cáncer de mama temprano

Utilidad de las pruebas genómicas

La terapia hormonal fue la primera terapia dirigida en cáncer y aprobada para el manejo de esta enfermedad. Desde entonces, ha sido un reto la adecuada selección del tratamiento para pacientes con cáncer de mama temprano. Avances en el entendimiento de la enfermedad con el desarrollo de las pruebas genómicas ayuda a determinar el beneficio de quimioterapia de manera personalizada (4). Para las mujeres con cáncer de mama temprano, receptores hormonales positivos, la terapia endocrina adyuvante es el principal tratamiento sistémico. Algunos de estos cánceres también pueden beneficiarse de la quimioterapia adyuvante (5). La magnitud del beneficio de la quimioterapia depende del riesgo inicial de recurrencia, que se puede estimar a partir de características clínicas, como el estadio y el grado del tumor, así como características biológicas del tumor, incluida la expresión génica.

En general, la quimioterapia adyuvante reduce el riesgo de recurrencia y mejora la supervivencia, pero los beneficios absolutos en pacientes con un bajo riesgo de recurrencia pueden ser pequeños. Por lo tanto, la decisión de ofrecer quimioterapia debe tener en cuenta los factores de riesgo de la enfermedad, así como la edad y las comorbilidades del paciente. Las pruebas genómicas analizan un número determinado de genes del tumor, genes que confieren al tumor mayor o menor riesgo de recurrencia y arrojan un puntaje que establece este riesgo y el potencial beneficio del uso de quimioterapia. En la **Tabla 1** se resumen las principales pruebas genómicas disponibles y su utilidad en la clínica actual.

Aunque hay varias plataformas genómicas evaluadas para estimar el pronóstico y riesgo de recurrencia como Oncotype DX 21-gene Recurrence Score (RS), EndoPredict (EP), Predictor Analysis of Microarray 50 (PAM50) y el perfil de 70 genes de Amsterdam (MammaPrint), solo el Score de Recurrencia (RS) ha sido validado para predecir el beneficio de agregar quimioterapia adyuvante para reducir aún más el riesgo de recurrencia (6).

La posibilidad de omitir la quimioterapia a pacientes que no la requieren, evitando la morbilidad asociada al tratamiento, es uno de los mayores avances en cáncer de seno subtipo luminal de los últimos años. En resumen, hoy en día el tratamiento del cáncer de mama temprano RH + varía según el tamaño del tumor, la afectación ganglionar, el grado del tumor y los marcadores de proliferación, así como los perfiles de expresión génica.

Adyuvancia con inhibidores de CDK4/6

La adición de inhibidores de CDK4/6 (iCDK4/6) más terapia endocrina a la adyuvancia de pacientes con cáncer de mama RH +, con el fin de reducir la recurrencia es un gran avance. La última aprobación regulatoria en el entorno fue hace más de 15 años. Los pacientes con ganglios positivos tienen

Prueba Multigénica	Técnica	Muestra	Puntaje de Recurrencia	Estratificación de Riesgo	Validación Clínica	Utilidad Clínica
Mammaprint	AND microarray	Tejido fresco congelado	Puntaje de riesgo genómico	Bajo (<0.4 puntos) Alto (<4 puntos)	Van't Veer (2002) (7) Van de Vijver (2002) TRANSBIG (2006) (8) RASTER (2007) Mook (2009) (9)	MINDACT (2016)
Oncotype DX	PCR-tiempo real	FFPE	RS (0-100)	Bajo (RS<18) Intermedio (RS 18-30) Alto (RS>30)	NSABP B14 ECOG2197 (2008)(11) TransATAC (2010)(12) SWOG8814 (2010)(13) WSG Plan B (2016) NSABP B28 (2018) RxPONDER (ongoing)	NSABP B20 (2006) SWOG8814 (2010) TAILORx(2018)
PAM50	PCR-tiempo real	FFPE	ROR (0-100), ROR-S; ROR-T, ROR-P, ROR-PT; subtipo intrínseco	Bajo, Intermedio, Alto	Parker (2009) Dowset (2013) TransATAC + ABCSG 8 (2015)	DBCG 77B (2018)
Endopredict	PCR-tiempo real	FFPE	EP 0-15; EP clin	Bajo (EP<5, EPclin <3.3); Alto (EP>5, EPclin>3.3)	ABCSG 6/8 (2011) EICAM/9906 (2014) ABSCG 8 (2015)	ABCSG 34 (2020) UCBG 2-14 (2020)
BCI	PCR-tiempo real	FFPE	BCI (0-10)	Bajo (BCI<5.0825): Alto (BCI>6.5025)	Ma (2008) Zhang (2013) Sgroi (2013) NCIC MA.14 (2016)	ATTom (2019) Noordhoek (2020)

PAM50, expresión de ARNm de 50 genes, BCI, breast cancer index; PCR, reacción en cadena de polimerasa; FFPE, Tejidos fijados en formalina, embebidos en parafina; RS, recurrence score; ROR riesgo de recurrencia; ROR-s, ROR combinado con subtipos; ROR-T, ROR combinado con subtipos y tamaño tumoral; ROR-P; ROR combinado con subtipos y proliferación; ROR-PT, ROR combinado con subtipos, proliferación y tamaño tumoral; EP, puntaje genético de Endopredict; EPclin, la combinación del puntaje EP y dos factores clínicos.

Tabla 1. Comparación pruebas genéticas disponibles para el cáncer de seno luminal A y B.

Adaptada de: Zeng, C., & Zhang, J. (2022). Translational cancer research, 11(4), 897–907

un alto riesgo de recurrencia, hasta un 30% a los 5 años **(14)** y necesitan intensificación del tratamiento. El estudio MonarchE se diseñó para evaluar la adición de 2 años de abemaciclib adyuvante a la terapia endocrina en pacientes de alto riesgo con más

de 4 ganglios o 1-3 ganglios con alto grado tumoral y ki 67 mayor del 20% **(15)**. Los resultados más recientes, a los 4 años, demostraron que la diferencia absoluta en la supervivencia libre de enfermedad invasiva entre los grupos fue del 6,4% con una re-

ducción del riesgo de 34%. Siguiendo los pasos del estudio anterior, recientemente se presentaron los datos de NATALEE de adyuvancia con Ribociclib en combinación con terapia hormonal por 3 años, demostró una reducción del 25% en el seguimiento a 3 años en la enfermedad invasiva a distancia (16). La **Figura 1** incluye la vía de señalización de la ciclina D1-CDK4/6 y las principales estrategias inhibitorias relacionadas con los receptores de estrógenos y progestágenos.

Adyuvancia con inhibidores de PARP

Un gran porcentaje de las pacientes con mutaciones germinales de BRCA 1 o 2 tienen RH+ (17,18). Estos genes realizan funciones celulares vitales para la reparación homóloga del ADN. La pérdida de heterocigosidad, acompañada de mutaciones hereditarias en BRCA1 o BRCA2, aumenta la inestabilidad cromosómica y la probabilidad

de cáncer, además de favorecer la transformación maligna (19). En el 2020 se presentaron los resultados del estudio OlympiA, en el que la adición olaparib por 1 año en la adyuvancia de pacientes que no consiguieron una respuesta patológica completa y con características clínico-patológicas de alto riesgo no solo demostró ventajas en sobrevida libre de enfermedad invasiva y de enfermedad invasiva a distancia, sino también en sobrevida global, aunque no son estadísticamente significativos (20). Esta estrategia guiada por perfil mutacional germinal en pacientes de alto riesgo que no consiguen adecuada respuesta a la neoadyuvancia es la primera de su tipo en pacientes con cáncer de mama temprano RH+. La **Figura 2** ilustra el uso de los inhibidores de PARP en cáncer de mama.

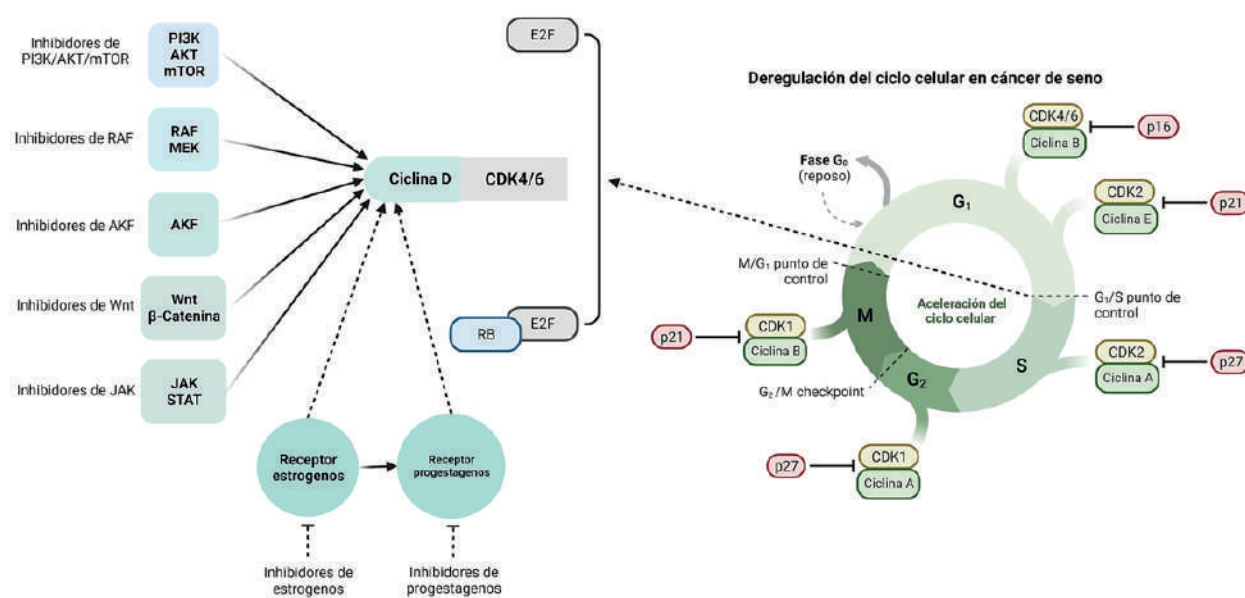


Figura 1. Vía de la ciclina D1-CDK4/6 en el cáncer de mama. Se incluyen las principales estrategias inhibitorias en combinación y la interconexión con los receptores de estrógenos y progestágenos.

Inhibidores de PARP: tratamiento para el cáncer de mama BRCA positivo

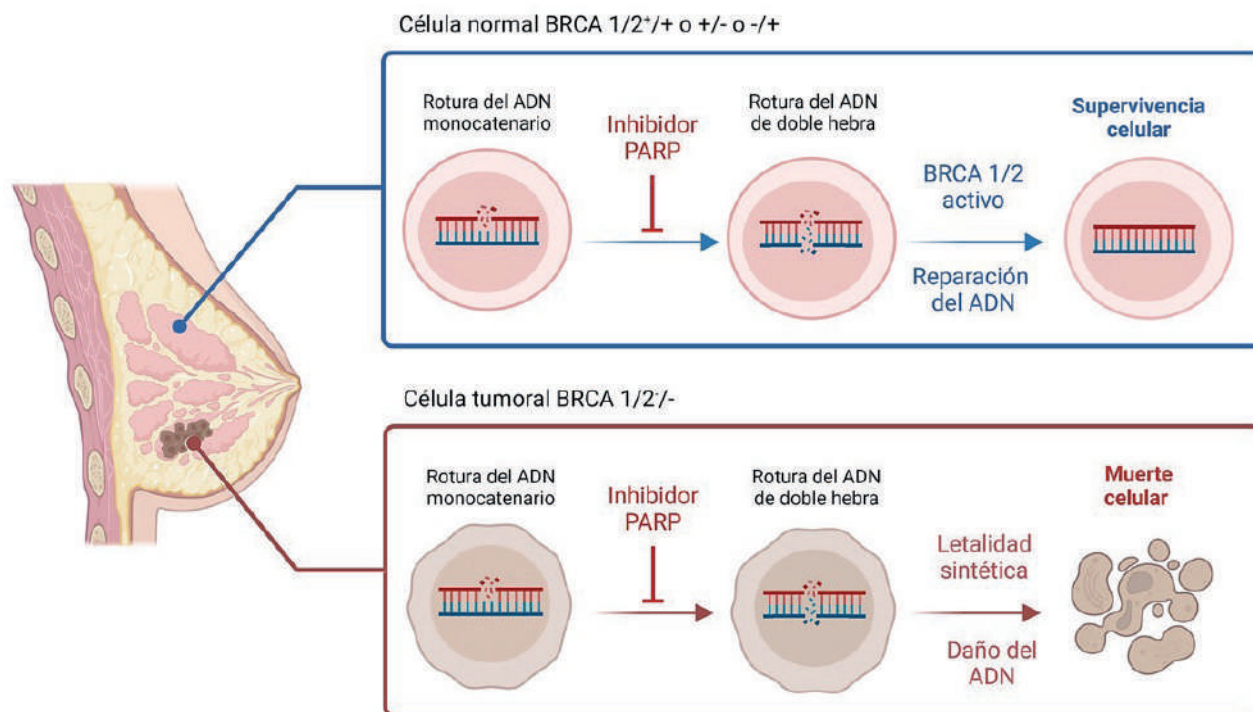


Figura 2. Inhibidores de PARP en cáncer de mama.

¿Qué viene en el futuro?

Inmunoterapia

Los tumores RH+ que tienen un microambiente tumoral (TME) desprovisto de linfocitos infiltrantes de tumor (TILS) y una baja expresión de HLA de clase I y reclutan células inmunitarias, distintas de las células T, que afectan la respuesta a la inmunoterapia, suelen tener una baja carga mutacional (TMB) y de PDL1. Adicionalmente, los macrófagos asociados a tumores (TAM) abundan en el cáncer HR+, son altamente inmunosupresores y están asociados con la progresión del tumor, la quimioterapia y la resistencia a la inmunoterapia, metástasis y escasa supervivencia (21).

Actualmente no hay inhibidores de los puntos de control inmunitario (ICIs) que estén aprobados

para el tratamiento del cáncer de mama HR+ en estadios tempranos, y a la fecha la evidencia del rol de la inmunoterapia en el cáncer de mama temprano tiene su principal nicho en el subtipo triple negativo (22). En pacientes con cáncer de mama RH +, hay varios estudios en curso que buscan determinar la utilidad de la inmunoterapia sobre todo en pacientes con características de alto riesgo, como un grado tumoral alto, enfermedad ganglionar y un alto índice de proliferación (23).

DNA circulante tumoral (ctDNA)

La terapia adyuvante para el cáncer de mama temprano RH + se basa principalmente en la cirugía combinada con tratamiento sistémico hormonal

+/- quimioterapia. Hasta hace poco, la toma de decisiones sobre la terapia adyuvante se basaba principalmente en el estadio del tumor, el riesgo de recurrencia y metástasis, y el tipo molecular del tumor (24). Los ensayos de perfiles multigénicos en tejido y sangre post operatoria durante el seguimiento están ganando un papel creciente para la toma de decisiones clínicas, lo que puede ayudar a evitar un tratamiento excesivo o inadecuado y, por lo tanto, beneficiar la supervivencia y dar menos morbilidad a los pacientes.

Entre el 70 y 80% de los casos de cáncer de mama en etapas tempranas se consideran curables, por ende, la detección precoz de la recurrencia del tumor y la aparición de metástasis son de gran importancia. El DNA circulante tumoral promete ser un biomarcador preciso para identificar a las personas con alto riesgo de recurrencia, evaluación del pronóstico de los pacientes, el seguimiento de la respuesta al tratamiento y el desarrollo de la medicina de precisión (25).

Reinert T y cols. evidenció que el tiempo medio de anticipación entre la detección de ctDNA y la recaída fue de 10,7 meses en 101 casos de cáncer de mama (26), el ctDNA podría ser entonces un complemento para monitorear la enfermedad y tiene un excelente valor pronóstico en el cáncer de mama. En este estudio de las 101 mujeres con cáncer de mama, la mediana de supervivencia libre de recaída en pacientes con ctDNA detectable fue más corta que en aquellas pacientes con quien no se detectó (mediana no alcanzada) [hazard ratio (HR) = 16,7; $p < 0,001$]. En pacientes con cáncer de seno temprano, la detección de DNA circulante tumoral en el post operatorio se ha asociado a una menor sobrevida libre de enfermedad, aunque, hasta el momento no se han establecido intervenciones que modifiquen estos desenlaces antes que la recurrencia sea clínicamente evidente (27).

Incorporando tratamientos eficaces en líneas más tempranas de tratamiento

En el momento están en reclutamiento varios estudios que indican que los tratamientos que han demostrado eficacia en la enfermedad metastásica se incorporan a líneas más tempranas de tratamiento (28), buscando disminuir el existente riesgo de recaída que se puede presentar años después de alcanzar la remisión del cáncer de seno subtipo luminal (3).

De igual manera, esto permite enfoques prometedores para reducir la intensidad del tratamiento, como la posibilidad de evitar la cirugía de mama y/o axilar en pacientes que no presentan enfermedad residual en algunos estudios con resultados alentadores con seguimientos aún en curso (29,30).

Los ensayos clínicos en neoadyuvancia ofrecen una ventaja al permitir evaluar directamente los efectos del tratamiento en el tamaño del tumor y la respuesta patológica completa (cPR) como un reflejo de los desenlaces a largo plazo de rápido acceso, aunque no sea el subrogado más apropiado para el subtipo luminal. Por ejemplo, la adición de inhibidores de CDK4/6 a la terapia endocrina en el contexto neoadyuvante para pacientes con cáncer de mama en etapa temprana, receptor hormonal positivo y HER2 negativo, han mostrado una baja tasa de cPR, pero también han demostrado que producen reducciones más significativas en los niveles de Ki67 desde el inicio del tratamiento hasta la cirugía (31–33). Esto demuestra que se requiere un mayor entendimiento de la biología del cáncer de mama luminal, antes, durante y después del tratamiento, y con esto la identificación de biomarcadores predictivos más precisos (34).

Cáncer de mama metastásico

El cáncer de seno metastásico es considerado incurable, siendo el cáncer de seno RH+ el subtipo más frecuente. Más pacientes mueren con cáncer de seno RH+ que con cualquier otro subtipo.

El pilar del tratamiento de estos pacientes es la terapia hormonal, aunque, la mayoría de los pacientes desarrollan resistencia endocrina y en este punto de opciones de tratamiento, aunque limitadas, han venido en crecimiento progresivo (35).

Tratamiento con Inhibidores de CDK4/6

El tratamiento en primera línea en mujeres posmenopáusicas ha demostrado que las combinaciones del inhibidor de aromataza letrozol con los iCDK 4/6 (palbociclib, ribociclib o abemaciclib) mejoran la supervivencia libre de progresión en comparación con solo el inhibidor de aromataza (36).

La adición de ribociclib a un inhibidor de aromataza también ha mostrado beneficios en la supervivencia global tanto en mujeres post menopáusicas en el estudio MONALEESA 2, como en mujeres premenopáusicas con adición de supresión ovárica en el estudio MONALEESA 7. No se ha comparado directamente con los diferentes iCDK 4/6 en ensayos clínicos. Los ensayos clínicos realizados en pacientes en progresión más allá de la primera línea, emplearon los iCDK46 en combinación con fulvestrant *vs* fulvestrant monoagente, logrando para las 3 moléculas el objetivo primario de mejor sobrevida libre de progresión (36).

En estudios preclínicos se ha observado que ribociclib y abemaciclib son cuatro y cinco veces más selectivos hacia CDK 4 que hacia CDK 6, y abemaciclib tiene un espectro más amplio de objetivos CDK, incluyendo ciclina B-CDK1, ciclina A/E-CDK2 y ciclina T-CDK9 (37). Esto sugiere posibles diferencias entre los tres inhibidores de CDK 4/6 en términos de su selectividad y podría ser la razón por lo que a la fecha el seguimiento de los estudios pivotaes ha demostrado diferencias en sobrevida global en enfermedad metastásica y en sobrevida libre de recurrencia a distancia en adyuvancia. La **Tabla 2** resume los desenlaces más relevantes de los ensayos clínicos de los inhibidores de CDK 4/6 como manejo de primera línea de tratamiento para mujeres con cáncer de seno avanzado RH+.

Tratamiento dirigido a la vía de señalización PI3K/AKT/mTOR

La vía de señalización PI3K/AKT/mTOR desempeña un papel crítico en la regulación del crecimiento celular, la supervivencia y la angiogénesis. En cerca del 40% de los pacientes con cáncer de mama RH+ metastásico, se detectan mutaciones en los componentes de la vía PI3K en el cáncer de mama RH+, específicamente en la isoforma alfa de la subunidad catalítica de PI3K (43) que cuando están presentes suelen conferir resistencia a la terapia endocrina (**Figura 3**). El everolimus y el alpelisib son las dos moléculas de esta vía de señalización aprobadas para el tratamiento de cáncer de mama metastásico RH+.

En el estudio BOLERO-2 se asignaron al azar a 724 mujeres posmenopáusicas para recibir everolimus (un inhibidor oral de mTOR) y exemestano. Aquellas que recibieron everolimus y exemestano tuvieron una mediana de supervivencia sin progresión de 7,8 meses en comparación con 3,2 meses para las que recibieron únicamente exemestano, y una supervivencia global media de 31,0 meses frente a 26,6 meses que, aunque no es estadísticamente significativa, puede ser clínicamente importante (44,45). No existen datos de la eficacia del everolimus en pacientes previamente expuestas a inhibidores de ciclinas.

El estudio SOLAR-1 investigó a pacientes con cáncer de mama HR+ metastásico que habían progresado durante la terapia endocrina y se incluyeron pacientes previamente expuestos a inhibidores de cdk4/6. En los pacientes con una mutación en PIK3CA la mediana de supervivencia sin progresión fue de 11 meses, en comparación con 5,7 meses con fulvestrant solo y la mediana de supervivencia global fue de 39,3 meses con la terapia combinada frente a 31,4 meses con fulvestrant monoagente (46).

Por su parte, los resultados actualizados del estudio FAKTION confirmaron la eficacia de la adición de capivacertib (inhibidor de AKT) a fulvestrant

Referencias	Población	Grupos de Tratamiento	Terapia Hormonal	ORR	Mediana SLP (meses) HR (IC 95 %)	Mediana SG (meses) HR (IC 95 %)
PALOMA-1/TRIO-18 (38)	Post menopáusicas n = 165	Palbociclib vs. no palbociclib	Letrozole	55 % vs. 39 %	20,2 vs, 10,2 0,488 (0,319-0,748; p = 0,0004)	37,5 vs, 34,5 0,897 (0,623-1,294, p = 0,28)
PALOMA-2 (39)	Post menopáusicas ^a n = 666	Palbociclib vs. placebo	Letrozole	55,3 vs. 44,4 %	24,8 vs, 14,5 0,58 (0,46-0,72, p < 0,001)	Pendiente
MONALEESA-2 (40)	Post menopáusicas ^a n = 668	Ribociclib vs. placebo	Letrozole	54,5 % vs. 38,8 %	25,3 vs, 16,0 0,568 (0,457-0,704, p < 0,001)	Pendiente
MONALEESA-7 (41)	Pre/perimenopáusica n = 672	Ribociclib vs. placebo	Goserelina + ET ^b	51 % vs. 36 %	23,8 vs, 13,0 0,55 (0,44 – 0,69, p < 0,001)	A los 42 meses: 70,2 % vs 46 % 0,71 (0,54-0,95, p = 0,0097)
MONARCH-3 (42)	Post menopáusicas ^a n = 493	Abemaciclib vs. placebo	IANE ^c	61,0 % vs. 45,5 %	28,18 vs, 14,76 0,540 (0,418-0,698, p < 0,001)	Pendiente

^aTratamiento adyuvante o neoadyuvante previo con inhibidor de aromatasa no esteroideo era permitido a menos que la enfermedad hubiera ocurrido cuando el paciente estaba recibiendo la terapia o 12 meses después de completar la terapia. ^b cualquiera tamoxifeno o IANE; ^c cualquiera anastrozole o letrozole. ORR, tasa de respuesta objetiva; SLP, sobrevida libre de progresión, SG, sobrevida global; HR, hazard ratio; IC, intervalo de confianza; ET, terapia estrogénica; IANE, inhibidor de aromatasa no esteroideo.

Adaptada de: Andrahennadi & Ahmed, et al. (2021). Current oncology (Toronto, Ont.), 28(3), 1803–1822.

Tabla 2. Datos clínicos de inhibidores CDK 4/6 con un inhibidor de aromatasa como primera línea de tratamiento para mujeres con cáncer de seno avanzado RH+.

en pacientes progresando a una primera línea hormonal con inhibidor de aromatasa independiente de la presencia o ausencia de mutaciones en PIK-3CA (47). El beneficio observado en sobrevida libre de progresión y sobrevida global es mayor en pacientes con la mutación y no se incluyeron pacientes con exposición previa a los inhibidores de CDK4/6.

Tratamiento dirigido a mutaciones de ESR1

En el curso natural del cáncer de mama RH positivo metastásico, los pacientes desarrollan resistencia a la terapia endocrina. Uno de los principales mecanismos de resistencia identificados a la fecha es la adquisición de mutaciones en el dominio de unión

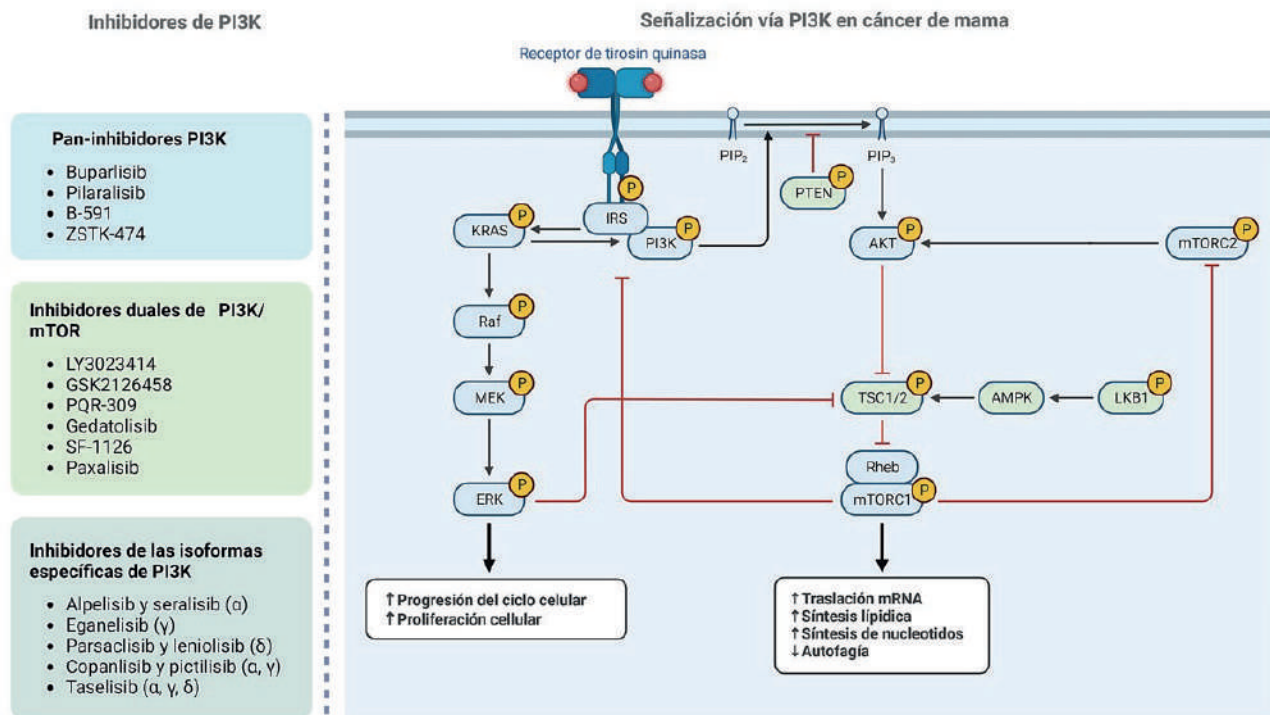


Figura 3. Vía de señalización PI3K/Akt/mTOR en el desarrollo del cáncer de mama. Como se ilustra, la autofosforilación de PI3K conduce a la activación de Akt, a través de la conversión de PIP2 a PIP3. PI3K/Akt y mTORC1 contribuyen con el crecimiento tumoral y diversas vías metabólicas intracelulares. La regulación positiva de Akt promueve la fosforilación de proteínas diana que promueven la inhibición de la apoptosis y la autofagia. Los miARN desregulados también contribuyen con la proliferación de células cancerosas. Inhibidores de PI3K como parte del tratamiento del cáncer de mama.

del ligando del receptor de estrógeno 1 (ESR1) **(48)**. El elacestrant es un degradador selectivo del receptor de estrógeno (SERD) que ha sido aprobado en Estados Unidos con base a los resultados del estudio EMERALD, para su uso en mujeres posmenopáusicas y hombres con cáncer de mama avanzado RH+, HER2 negativo y mutaciones en el gen ESR1, que ha progresado después de al menos una línea de terapia endocrina. Los pacientes que tuvieron al menos 12 meses con tratamiento previo de terapia endocrina e inhibidores de CDK 4/6, parecen ser los que mayor ganancia pueden obtener con esta estrategia, con un HR de 0,41 para sobrevida libre de progresión **(49)**.

Tratamiento dirigido a mutaciones germinales de BRCA

En los estudios fase III OlympiAD y EMBRACA los pacientes con cáncer de mama metastásico y portadores de mutaciones en los genes de susceptibilidad al cáncer de seno 1 y 2 (BRCA 1 y BRCA 2) obtuvieron ventajas en la supervivencia libre de progresión en comparación con quimioterapia. En ambos estudios se permitió la inclusión de pacientes de subtipo triple negativo y RH+. Este fenotipo representó el 50,2% en el brazo de intervención y el 50,5% en el brazo control del OlympiAD y el 54,7 y 58,3% respectivamente en el EMBRACA (50,51).

Inmunoterapia

A diferencia de otros tumores sólidos, el cáncer de mama ha sido considerado durante mucho tiempo un tumor “frío” desde el punto de vista inmunológico. Recientemente ha habido avances significativos en este campo, la combinación ICIs con quimioterapia ha demostrado eficacia prometedora en el tratamiento del cáncer de mama triple negativo metastásico (52). Para el subtipo luminal su uso en enfermedad avanzada solo está soportada por la aprobación agnóstica para el uso de pembrolizumab en pacientes con inestabilidad microsatelital alta (MSI-H) y deficiencia en el sistema de reparación de mal apareamiento (dMMR) y más recientemente para pacientes con TMB alto en el keynote 158 (53). Se esperan los resultados de los estudios en enfermedad temprana de alto riesgo.

Tratamiento con anticuerpos conjugados con fármacos (ADC)

Los ADC son anticuerpos monoclonales dirigidos contra antígenos tumorales que transportan fármacos citotóxicos a las células tumorales. El anticuerpo monoclonal permite el reconocimiento específico de los antígenos en las células del tumor; el complejo resultante es internalizado a través de endocitosis y degradado en los lisosomas. Como resultado, el fármaco citotóxico es liberado dentro de la célula y provoca la muerte celular. La selectividad del proceso reduce la toxicidad y ayuda a superar posibles mecanismos de resistencia (54).

El sacituzumab govitecan es un tipo de ADC que se dirige al antígeno de superficie de célula trofoblástica 2 (Trop-2). En pacientes con cáncer de mama metastásico RH+, HER2 negativo, que han progresado a terapia endocrina, un inhibidor de CDK 4/6 y al menos dos líneas de quimioterapia (que incluye el uso de un taxano), este medicamento demostró beneficio en la supervivencia libre de progresión y supervivencia global versus quimioterapia (55).

En el subgrupo de pacientes que hoy se conocen como HER-2 low, que tienen RE+ y una immuno-

histoquímica HER2 de 1+ o 2+ que resultan negativos en la hibridación *in situ*, y que han recibido al menos una línea de quimioterapia previa para enfermedad metastásica y tienen resistencia endocrina, el ADC trastuzumab deruxtecan es una opción apropiada de acuerdo con los resultados del estudio DESTINY04 (56).

Crisis visceral

La crisis visceral (CV) es definida como una disfunción orgánica grave, donde la presencia de metástasis viscerales conlleva a un daño y riesgo de fallo de órganos vitales. Históricamente la quimioterapia había sido considerada como la primera opción de tratamiento para este grupo de pacientes -a pesar de no proporcionar ventajas en los desenlaces y no mejorar la calidad de vida (57), -bajo la presunción de que se obtienen respuestas más rápidas que podrían revertir la lesión orgánica.

Recientemente los resultados del estudio fase II RIGHT Choice, demostraron ventaja en supervivencia libre de progresión con el uso de terapia hormonal de primera línea con inhibidor de aromataasa (letrozol) e iCDK4/6 (ribociclib) en pacientes con cáncer de mama metastásico en primera línea y RH+, sin diferencias estadísticamente significativa en el tiempo de respuesta *versus* la quimioterapia (58). Otros estudios en curso que soporten el uso de terapia dirigida sobre la quimioterapia en este escenario son el AMBRE, que compara la quimioterapia *vs.* abemaciclib más terapia endocrina en pacientes con metástasis viscerales y una carga tumoral alta, y el RIBBIT que examinará ribociclib más un inhibidor de la aromataasa o fulvestrant en comparación con capecitabina con bevacizumab o paclitaxel con/sin bevacizumab en pacientes con cáncer de mama avanzado con metástasis viscerales (35).

Conclusión

Gracias a una mejor comprensión de las vías biológicas y la identificación de nuevos biomarcadores, el panorama de diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama luminal está evolucionando rápidamente. Aunque es poco probable que el cáncer de mama metastásico se cure, ha habido mejoras significativas en la supervivencia global debido a los avances en la terapia sistémica, incluida la terapia endocrina y los agentes dirigidos. No se conoce la secuencia óptima de varios agentes dirigidos y existe la necesidad de identificar los mecanismos de resistencia a las terapias establecidas actuales para desarrollar tratamientos aún más completos y personalizados.

Referencias

1. Cancer today [Internet]. [consultado 20 de julio de 2023]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>
2. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primer* 2019;5(1):66.
3. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med* 2017;377(19):1836-46.
4. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyar DE, Gonzalez-Angulo AM, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016;34(10):1134-50.
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012;379(9814):432-44.
6. Goetz MP, Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, Aft R, Allison KH, et al. NCCN Guidelines Insights: Breast Cancer, Version 3.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17(2):118-26.
7. van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AAM, Mao M, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002;415(6871):530-6.
8. Buyse M, Loi S, van't Veer L, Viale G, Delorenzi M, Glas AM, et al. Validation and Clinical Utility of a 70-Gene Prognostic Signature for Women With Node-Negative Breast Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2006;98(17):1183-92.
9. Mook S, Schmidt MK, Weigelt B, Kreike B, Eekhout I, van de Vijver MJ, et al. The 70-gene prognosis signature predicts early metastasis in breast cancer patients between 55 and 70 years of age. *Ann Oncol* 2010;21(4):717-22.
10. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. Expression of the 21 genes in the Recurrence Score assay and tamoxifen clinical benefit in the NS-ABP study B-14 of node negative, estrogen receptor positive breast cancer. *JCO* 2005;23(16_suppl):510-510.
11. Badve SS, Baehner FL, Gray RP, Childs BH, Maddala T, Liu ML, et al. Estrogen- and Progesterone-Receptor Status in ECOG 2197: Comparison of Immunohistochemistry by Local and Central Laboratories and Quantitative Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction by Central Laboratory. *JCO* 2008;26(15):2473-81.
12. Tang G, Cuzick J, Costantino JP, Dowsett M, Forbes JF, Cragger M, et al. Risk of Recurrence and Chemotherapy Benefit for Patients With Node-Negative, Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: Recurrence Score Alone and Integrated With Pathologic and Clinical Factors. *J Clin Oncol* 2011;29(33):4365-72.
13. Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh IT, et al. Prognostic and Predictive Value of the 21-Gene Recurrence Score Assay in a Randomized Trial of Chemotherapy for Postmenopausal, Node-Positive, Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *Lancet Oncol* 2010;11(1):55-65.
14. Sheffield KM, Peachey JR, Method M, Grimes BR, Brown J, Saverno K, et al. A real-world US study of recurrence risks using combined clinicopathological features in HR-positive, HER2-negative early breast cancer. *Future Oncol* 2022;18(21):2667-82.
15. Harbeck N, Rastogi P, Martin M, Tolaney SM, Shao ZM, Fasching PA, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. *Ann Oncol* 2021;32(12):1571-81.
16. Ribociclib and endocrine therapy as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2- early breast cancer: Primary results from the phase III NATALEE trial. | *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. [consultado 20 de julio de 2023]. Disponible en: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA500

17. Tung N, Wang Y, Collins LC, Kaplan J, Li H, Gelman R, et al. Estrogen receptor positive breast cancers in BRCA1 mutation carriers: clinical risk factors and pathologic features. *Breast Cancer Res* 2010;12(1):R12.
18. Metcalfe K, Lynch HT, Foulkes WD, Tung N, Olopade OI, Eisen A, et al. Oestrogen receptor status and survival in women with BRCA2-associated breast cancer. *Br J Cancer* 2019;120(4):398-403.
19. Mahdavi M, Nassiri M, Kooshyar MM, Vakili-Azghandi M, Avan A, Sandry R, et al. Hereditary breast cancer; Genetic penetrance and current status with BRCA. *J Cell Physiol* 2019;234(5):5741-50.
20. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2021;384(25):2394-405.
21. Goldberg J, Pastorello RG, Vallius T, Davis J, Cui YX, Agudo J, et al. The Immunology of Hormone Receptor Positive Breast Cancer. *Front Immunol* 2021;12:674192.
22. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020;382(9):810-21.
23. Cardoso F, Bardia A, Andre F, Cescon DW, McArthur HL, Telli ML, et al. KEYNOTE-756: Randomized, double-blind, phase 3 study of pembrolizumab vs placebo combined with neoadjuvant chemotherapy and adjuvant endocrine therapy for high-risk, early-stage estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative (ER+/HER2-) breast cancer. *JCO* 2019;37(15_suppl):TPS601-TPS601.
24. Addanki S, Meas S, Sarli VN, Singh B, Lucci A. Applications of Circulating Tumor Cells and Circulating Tumor DNA in Precision Oncology for Breast Cancers. *Int J Mol Sci* 2022;23(14):7843.
25. Pantel K, Alix-Panabières C. Liquid biopsy and minimal residual disease - latest advances and implications for cure. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;16(7):409-24.
26. Reinert T, Henriksen TV, Christensen E, Sharma S, Salari R, Sethi H, et al. Analysis of Plasma Cell-Free DNA by Ultradeep Sequencing in Patients With Stages I to III Colorectal Cancer. *JAMA Oncol* 2019;5(8):1124-31.
27. Yang Y, Zhang J, Li JY, Xu L, Wang SN, Zhang JQ, et al. The ctDNA-based postoperative molecular residual disease status in different subtypes of early-stage breast cancer. *Gland Sur* 2022;11(12):1924-35.
28. Search Results | Beta ClinicalTrials.gov [Internet]. itaonsultado 20 de julio de 2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/search?cond=early%20hormone%20receptor%20positive%20breast%20cancer>
29. Heil J, Kuerer HM, Pfof A, Rauch G, Sinn HP, Gollatta M, et al. Eliminating the breast cancer surgery paradigm after neoadjuvant systemic therapy: current evidence and future challenges. *Ann Oncol* 2020;31(1):61-71.
30. Pfof A, Sidey-Gibbons C, Rauch G, Thomas B, Schaeffgen B, Kuemmel S, et al. Intelligent Vacuum-Assisted Biopsy to Identify Breast Cancer Patients with Pathologic Complete Response (ypT0 and ypN0) after Neoadjuvant Systemic Treatment for Omission of Breast and Axillary Surgery. *Journal of Clinical Oncology* 2022;40(17):1903-15.
31. Johnston S, Puhalla S, Wheatley D, Ring A, Barry P, Holcombe C, et al. Randomized Phase II Study Evaluating Palbociclib in Addition to Letrozole as Neoadjuvant Therapy in Estrogen Receptor-Positive Early Breast Cancer: PALLET Trial. *J Clin Oncol* 2019;37(3):178-89.
32. Hurvitz SA, Martin M, Press MF, Chan D, Fernandez-Abad M, Petru E, et al. Potent Cell-Cycle Inhibition and Upregulation of Immune Response with Abemaciclib and Anastrozole in neoMONARCH, Phase II Neoadjuvant Study in HR+/HER2- Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2020;26(3):566-80.
33. Prat A, Saura C, Pascual T, Hernando C, Muñoz M, Paré L, et al. Ribociclib plus letrozole versus chemotherapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, luminal B breast cancer (CORALLEEN): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(1):33-43.
34. Agostinetti E, Gligorov J, Piccart M. Systemic therapy for early-stage breast cancer: learning from the past to build the future. *Nat Rev Clin Oncol* 2022;19(12):763-74.
35. Andrahennadi S, Sami A, Manna M, Pauls M, Ahmed S. Current Landscape of Targeted Therapy in Hormone Receptor-Positive and HER2-Negative Breast Cancer. *Curr Oncol* 2021;28(3):1803-22.
36. Gao JJ, Cheng J, Bloomquist E, Sanchez J, Wedam SB, Singh H, et al. CDK4/6 inhibitor treatment for patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced or metastatic breast cancer: a US Food and Drug Administration pooled analysis. *Lancet Oncol* 2020;21(2):250-60.
37. Hafner M, Mills CE, Subramanian K, Chen C, Chung M, Boswell SA, et al. Multiomics Profiling Establishes the Polypharmacology of FDA-Approved CDK4/6 Inhibitors and the Potential for Differential Clinical Activity. *Cell Chem Biol* 2019;26(8):1067-1080.e8.

38. Finn RS, Boer K, Bondarenko I, Patel R, Pinter T, Schmidt M, et al. Overall survival results from the randomized phase 2 study of palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone for first-line treatment of ER+/HER2- advanced breast cancer (PALOMA-1, TRIO-18). *Breast Cancer Res Treade* 2020;183(2):419-28.
39. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2016;375(20):1925-36.
40. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Hart L, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2022;386(10):942-50.
41. Im SA, Lu YS, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2019;381(4):307-16.
42. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncode* 2017;35(32):3638-46.
43. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012;490(7418):61-70.
44. Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, Burris HA, Baselga J, Gnant M, et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Adv Thede* 2013;30(10):870-84.
45. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, Pritchard KI, Lebrun F, Ito Y, et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2†. *Ann Oncode* 2014;25(12):2357-62.
46. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Mede* 2019;380(20):1929-40.
47. Howell SJ, Casbard A, Carucci M, Ingarfield K, Butler R, Morgan S, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer (FAKTION): overall survival, updated progression-free survival, and expanded biomarker analysis from a randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncode* 2022;23(7):851-64.
48. Brett JO, Spring LM, Bardia A, Wander SA. ESR1 mutation as an emerging clinical biomarker in metastatic hormone receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Rede* 2021;23(1):85.
49. Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P, Streich G, Montero AJ, Forget F, et al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. *J Clin Oncode* 2022;40(28):3246-56.
50. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Mede* 2017;377(6):523-33.
51. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Mede* 2018;379(8):753-63.
52. Emens LA, Adams S, Cimino-Mathews A, Disis ML, Gatti-Mays ME, Ho AY, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of breast cancer. *J Immunother Cancede* 2021;9(8):e002597.
53. Cristescu R, Aurora-Garg D, Albright A, Xu L, Liu XQ, Loboda A, et al. Tumor mutational burden predicts the efficacy of pembrolizumab monotherapy: a pan-tumor retrospective analysis of participants with advanced solid tumors. *J Immunother Cancede* 2022;10(1):e003091.
54. Fu Z, Li S, Han S, Shi C, Zhang Y. Antibody drug conjugate: the “biological missile” for targeted cancer therapy. *Sig Transduct Target Thede* 2022;7(1):1-25.
55. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortés J, Schmid P, Loirat D, et al. LBA76 Overall survival (OS) results from the phase III TROPiCS-02 study of sacituzumab govitcan (SG) vs treatment of physician’s choice (TPC) in patients (pts) with HR+/HER2- metastatic breast cancer (mBC). *Annals of Oncologde* 2022;33:S1386.
56. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2022;387(1):9-20.
57. Yang R, Lu G, Lv Z, Jia L, Cui J. Different treatment regimens in breast cancer visceral crisis: A retrospective cohort study. *Front Oncode* 2022;12:1048781.
58. Lu YS, Mahidin EIBM, Azim H, ERALP Y, Yap YS, Im SA, et al. Abstract GSI-10: Primary results from the randomized Phase II RIGHT Choice trial of premenopausal patients with aggressive HR+/HER2- advanced breast cancer treated with ribociclib + endocrine therapy vs physician’s choice combination chemotherapy. *Cancer Researcde* 2023;83(5_Supplement):GSI-10.

ARTÍCULO ESPECIAL

Recomendaciones para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento Cáncer del pulmón de células no pequeñas temprano en Colombia

Recommendations for the diagnosis, monitoring, and treatment of early-stage non-small cell lung cancer in Colombia

Diego Hernando Pardo¹, Lucia Viola^{2,3}, Jairo Zuluaga², Leonardo Rojas², Iván Andrés Bobadilla⁴, Stella Martínez², Iván José Bustillo⁵, Luis Gerardo García-Herreros⁶, Ricardo Adolfo Zapata⁷, Adriana Serna⁸, Ana Margarita Baldión⁹, Darwin José Padilla¹⁰, Willfredy Castaño¹¹, Liliana Arias¹², Alejandro Ruíz^{2,13}, Oscar Arrieta¹⁴, Andrés Felipe Cardona²

1. Asociación Colombiana de Cirugía de Tórax (ASOCOLTORAX), Bogotá, Colombia.
2. Unidad Funcional Clínica de Oncología Torácica, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.
3. Unidad Oncología Torácica, Fundación Neumológica Colombiana - FNC, Bogotá Colombia.
4. Unidad Funcional Asistencial Radioterapia, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.
5. Departamento Oncología Clínica, Clínica Portoazul, Barranquilla, Colombia.
6. Departamento de Cirugía, Unidad Cirugía de Tórax, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia.
7. Clínica CardioVID. Obra de la Congregación Mariana, Medellín Colombia.
8. Unidad Cirugía de Tórax, Hospital Santa Clara, Bogotá, Colombia.
9. Departamento de Patología, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia.
10. Organización Clínica General del Norte, Barranquilla, Colombia.
11. Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín Colombia.
12. Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.
13. Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer – FICMAC, Bogotá, Colombia.
14. Unidad Oncología Torácica, Instituto Nacional de Cancerología – INCaN, Ciudad de México, México.

Recibido:
Noviembre 24, 2023

Aceptado:
Diciembre 11, 2023

Correspondencia:
diegopardo76@gmail.com
acardona@fctic.org

DOI: 10.56050/01205498.2316

Resumen

Introducción: El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) derivado o no de la exposición crónica al humo por combustión del tabaco representa un problema sanitario global y local dada su alta letalidad, por la rápida progresión de la medicina de precisión y el impacto presupuestal de las nuevas intervenciones. Dada la notable evolución de los métodos diagnósticos y terapéuticos para el CPCNP, se decidió realizar un consenso orientado a priorizar las necesidades del entorno colombiano, adaptando las recomendaciones de múltiples esfuerzos integrativos previos.

Objetivo: Generar recomendaciones para optimizar el manejo integral de los pacientes con CPCNP en Colombia a partir de la discusión estructurada en un grupo focal de expertos incluyendo cirujanos de tórax, oncólogos clínicos, radiólogos, patólogos, neumólogos y genetistas. Dada la transición epidemiológica de la enfermedad se hizo énfasis en las etapas tempranas de la enfermedad. **Métodos:** Usando una herramienta digital (AGREE II Tool) para la caracterización de información relevante se elaboraron y discutieron las preguntas orientadoras para cada sesión sincrónica. En paralelo se hizo una revisión sistemática de la literatura usando la plataforma SCOPUS con énfasis en la extracción de guías de práctica clínica (GPC), metaanálisis, estudios clínicos y documentos de consenso. Además, se evaluaron y sintetizaron las principales recomendaciones de la International Agency for the Study of Lung Cancer (IASLC), de la American Association of Clinical Oncology (ASCO), de la European Society of Medical Oncology (ESMO), la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), y del National Institute for Health and Care Excellence (NICE). A partir de las discusiones se seleccionaron 15 ejes primarios para la discusión considerando el tamizaje para poblaciones en riesgo, la estadificación, el tratamiento y el seguimiento. Después de cada discusión virtual se realizaron votaciones y se estimó el nivel de acuerdo para cada una. **Resultados:** En 5 sesiones grupales se discutieron 15 preguntas orientadoras que derivaron en 82 recomendaciones (8 tamizaje, 11 estadificación, 4 diagnóstico y 59 tratamiento). Setenta y siete obtuvieron un alto nivel de acuerdo (>80%), 5 un nivel intermedio (30-79%), y ninguna obtuvo nivel bajo. Finalmente, 67 cumplieron con los dos criterios de aceptación (tamizaje 8, estadificación 11, diagnóstico 3, tratamiento 48). **Conclusión:** A partir de la revisión sistemática de la literatura y la discusión multidisciplinaria se realizaron recomendaciones orientadas a mejorar el manejo del paciente con CPCNP en el contexto colombiano.

Palabras clave: Carcinoma de Pulmón de Células no Pequeñas; Diagnóstico; Diagnóstico por imagen; Tratamiento farmacológico; Patología; Rehabilitación; Radioterapia; Terapia.

Abstract

Introduction: Non-small cell lung cancer (NSCLC), whether derived from chronic exposure to tobacco, represents a global and local health problem given its high lethality due to the rapid progression of precision medicine and the budgetary impact of the new interventions. Given the notable evolution of diagnostic and therapeutic methods for NSCLC, it was decided

to create a consensus to prioritize the needs of the Colombian environment, adapting the recommendations of multiple previous integrative efforts. **Aim:** to generate recommendations for managing patients with NSCLC in Colombia through discussion with different expert professional profiles in the approach to the population in the initial stages. **Methods:** Using a digital tool (AGREE II Tool) to characterize relevant information, guiding questions were developed and discussed for each synchronous session. In parallel, a systematic review of the literature was carried out using the SCOPUS platform, emphasizing the extraction of clinical practice guidelines (CPG), meta-analysis, clinical studies, and consensus documents. In addition, the main recommendations of the International Agency for the Study of Lung Cancer (IASLC), the American Association of Clinical Oncology (ASCO), the European Society of Medical Oncology (ESMO), and the National Comprehensive Cancer Network were evaluated and synthesized. (NCCN), and the National Institute for Health and Care Excellence (NICE). From the discussions, 15 primary axes were selected for discussing screening for at-risk populations, staging, treatment, and follow-up. After each virtual meeting, votes were taken, and the level of agreement for each one was estimated. **Results:** In 5 group sessions, 15 guiding questions were discussed, which resulted in 82 recommendations (8 screening, 11 staging, 4 diagnoses, and 59 treatments). Seventy-seven obtained a high level of agreement (>80%), five an intermediate level (30-79%), and none received a low level. Finally, 67 met both acceptance criteria (screening 8, staging 11, diagnosis 3, treatment 48). **Conclusion:** Based on the systematic review of the literature and the multidisciplinary discussion, recommendations were made to improve the management of patients with NSCLC in the Colombian context.

Keywords: Carcinoma; Non-Small-Cell Lung; Diagnosis; Diagnostic imaging; Drug therapy; Pathology; Rehabilitation; Radiotherapy; Therapy.

Introducción

El cáncer se desarrolla a través de un complejo proceso de evolución somática (1,2) caracterizado por múltiples aberraciones genómicas y la influencia cambiante de procesos mutacionales (3). Recientemente, el Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes (PCAWG) Consortium como parte del International Cancer Genome Consortium (ICGC) y del The Cancer Genome Atlas (TCGA), evaluaron la secuencia completa del genoma de 2.658 neoplasias, encontrando que la oncogénesis temprana se caracteriza por mutaciones restringidas a genes impulsores (conductores) en asociación al aumento del número de copias génicas (1). En general, el espectro mutacional cambia significativamente

(>40 %) a lo largo de la evolución del cáncer de pulmón (CP), cuadruplicando la capacidad de expansión de la expresión de los genes impulsores, favoreciendo la inestabilidad genómica, las crisis mitóticas y la conducción a ganancias simultáneas de diferentes segmentos cromosómicos (4). Los análisis temporales sugieren que las alteraciones en los genes conductores a menudo preceden el diagnóstico del cáncer no solo por años, sino por décadas. De igual forma, en promedio un genoma del CP contiene entre 5 y 16 mutaciones conductoras considerando los elementos genómicos codificantes y no codificantes (5).

El cáncer de pulmón es la neoplasia más común y la causa más frecuente de muerte por cáncer en el mundo. En 2022, se realizaron aproximadamente 2,2 millones de nuevos diagnósticos, lo que representa el 11,6% de la carga de incidencia del cáncer (6). Según el Estudio sobre la carga mundial de enfermedades 2020 (7), los costos sanitarios atribuibles al CP fueron sustanciales a nivel mundial. Sin embargo, la tasa de supervivencia a 5 años del cáncer de pulmón (17,8%) fue mucho menor que la de otros cánceres (7). Como resultado de la alta tasa de mortalidad (83%) (8), su letalidad sigue de cerca a la incidencia lo que representa un problema de salud pública. En América Latina, el CP mata a más personas que cualquier otra neoplasia, incluidos el cáncer de seno, gástrico y de cuello uterino. Según la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer, en 2022, más de 80.000 personas murieron por CP en la región, lo que representa 30.000 vidas más perdidas que el siguiente cáncer en letalidad y, aproximadamente el 14% de todas las muertes por la enfermedad (9).

Según datos de GLOBOCAN, cada año se presentan en Colombia 6.876 casos incidentes de CP. Esta enfermedad ocupa el sexto lugar entre las neoplasias documentadas anualmente en el país, con una tasa de incidencia estandarizada por edad de 10,5/100.000 habitantes (10,11). En 2020, el CP ocupó el segundo lugar en mortalidad general por cáncer para ambos sexos, representando el 11,8% de las muertes por cáncer en Colombia. De forma similar, fue la tercera causa de muerte en hombres (7,1% del total), y la cuarta en mujeres (4,7%). La tasa de mortalidad por CP ajustada por edad fue de 11,5 por 100.000 en hombres y 6,4 por 100.000 en mujeres, con una disminución gradual en las últimas dos décadas (Figura 1A-C) (12). Las regiones con mayor concentración de riesgo para CP, considerando la razón estandarizada de mortalidad, fueron Antioquia y el Eje Cafetero (Risaralda, Quindío y Caldas). Por el contrario, las zonas de menor riesgo para ambos sexos se encontraron en los departamentos de Nariño y Cauca. De 1994 a 2013, la tendencia de la mortalidad por CP en hombres

mostró una ligera disminución en la variación porcentual anual promedio (-0,02%), mientras que en las mujeres tuvo un aumento (0,5%) (12,13).

La exposición a carcinógenos ocupacionales y al humo por combustión del tabaco constituyen los principales factores de riesgo. Actualmente, 28 sustancias, situaciones de trabajo y eventos ocupacionales están asociados (Grupo I – IARC) como factores de riesgo para CP. Además, la contaminación del aire, el nivel socioeconómico y la dieta podrían considerarse como eventos desencadenantes complementarios (14). Considerando la necesidad de información del mundo real con alcance nacional se creó el Sistema Nacional de Información sobre el Cáncer (NCIS), administrado por la Cuenta de Alto Costo [CAC] para mejorar la toma de decisiones a través de la evaluación del acceso al diagnóstico y seguimiento del cáncer en el Sistema Nacional de Salud (SNS) (15). Según la CAC, para el año 2020, el CP fue la séptima causa de muerte por cáncer y presentó una tasa ajustada de incidencia y mortalidad de 2,89 y 3,00 por 100.000 habitantes, respectivamente (Figura 2) (16).

Según el informe de situación del cáncer de Colombia para 2020, la mayoría de los casos nuevos de CP se encontraban en estadios avanzados; El 67,7% de los casos se diagnosticó en estadio IV y el 15,6% en estadio III (17). Se administró terapia sistémica en el 42,2% de la población y ≈40% no recibió ningún tratamiento activo (radiación, cirugía o quimioterapia). El tiempo medio entre el diagnóstico y el primer tratamiento fue de 49 días, siendo mayor en poblaciones con limitaciones económicas o en áreas rurales. La distribución por histología estuvo encabezada por el adenocarcinoma (80% de los pacientes) (10). La selección de la terapia sistémica depende de las características moleculares del tumor. Al respecto, ≈50-60% de los pacientes colombianos con CP tienen acceso al perfilamiento molecular, en general especialmente quienes reciben el tratamiento en instituciones ubicadas en las principales ciudades colombianas. La caracterización molecular en Colombia está enfocada en EGFR, ALK, ROS1 y PDL-1.

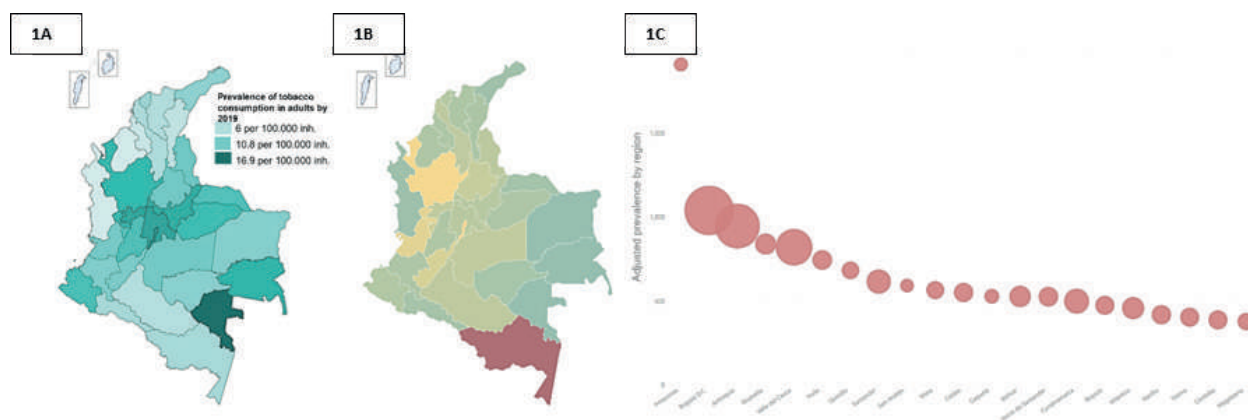


Figura 1A. Prevalencia del CP considerando la división política por departamentos de Colombia. **B.** La mayoría de los casos se encuentra en los 10 departamentos con mayor concentración poblacional, entre ellos Antioquia, Bogotá, Risaralda, Valle del Cauca, Huila, Quindío y Santander (CAC, 2020). **C.** Distribución de la prevalencia de consumo de tabaco (por departamentos) en adultos para 2019 (Encuesta Nacional sobre Consumo de Sustancias Psicoactivas, 2019) (8). Solo 8 regiones del país se encuentran en el cuartil más alto de prevalencia, estando por encima del 11 %, siendo Risaralda, Antioquia, Guainía, Boyacá, Caldas, Cundinamarca, Bogotá y Vaupés (Cifra modificada con autorización del CAC, Bogotá, Colombia).

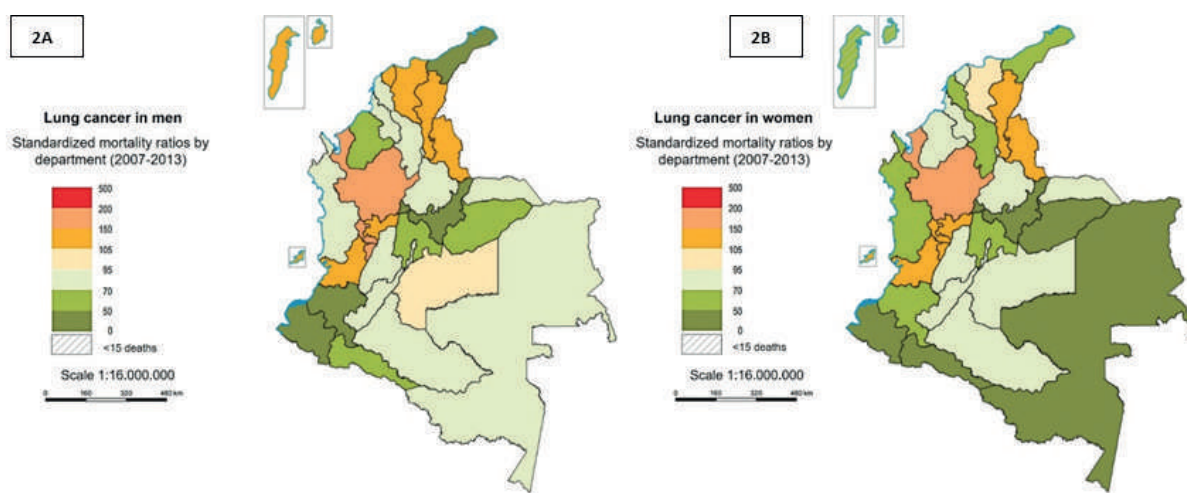


Figura 2. Mortalidad por CP para hombres (A) y mujeres (B) en Colombia, 2007-2013 (Atlas de Mortalidad por Cáncer en Colombia, 2017) (3). Gradientes de color y áreas de concentración de riesgo para CP con mayor concentración en Caldas, Antioquia y Valle del Cauca. Se elaboraron mapas departamentales de riesgo con dos colores (verde y rojo) en siete rangos con valores fijos que buscaron identificar fácilmente los departamentos con mayor riesgo (Figura modificada del Atlas de Mortalidad por Cáncer en Colombia 2017, Instituto Nacional del Cáncer - INC, Bogotá, Colombia).

Los datos del análisis de una cohorte local mostraron que los pacientes con reordenamiento de ALK, mutaciones en el EGFR o expresión de PDL-1 $\geq 50\%$ tienen una mejor supervivencia global respecto de aquellos sin estas características **(18-20)**. Solo una minoría (10-15%) de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) debutan con enfermedad temprana (estados I-IIIa) susceptible de tratamiento quirúrgico y del manejo neoadyuvante y adyuvante.

Solo el 20-30% de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas son candidatos para cirugía con intención curativa, el resto, se clasifican como estados localmente avanzados no quirúrgicos o metastásicos. En los estados tempranos la supervivencia libre de recaída (SLR) y la supervivencia global (SG) dependen de factores como el tamaño tumoral, el compromiso ganglionar N2 (incidental, bulky/bultoso, compromiso extra ganglionar), la infiltración linfovascular o pleural y la diseminación aérea (STAS, por su sigla en inglés). Aun así, en el mejor de los escenarios menos del 50% logra 5 años de supervivencia **(21,22)**. En general, los pacientes con afectación ganglionar N2 resecable tienen una tasa de SG a 5 años próxima al 15%, cifra que disminuye al 5% en aquellos con extensión ganglionar N2 multifocal y en presencia de nodos mediastinales superiores a 2 cm. Es por esto, que el objetivo de la terapia neoadyuvante se concentró inicialmente en el control locoregional de la enfermedad, considerando incluso el uso de la quimiorradiación concomitante **(23)**.

Previamente, el metaanálisis del NSCLC Meta-analysis Collaborative Group que incluyó 15 estudios clínicos (2.385 pacientes) demostró un beneficio significativo con el uso de la quimioterapia preoperatoria en cáncer de pulmón sobre la SG (HR 0,87, IC 95% 0,78-0,96; $P=0,007$) y un 13% en la reducción del riesgo relativo de muerte **(24)**. Este hallazgo representó una mejora absoluta en la SG a 5 años del 5% sin aparentes diferencias respecto del tipo de quimioterapia, el derivado del platino o el uso de la radioterapia postoperatoria (PORT). La utilidad no dependió de la edad, el sexo, el esta-

do funcional basal, la histología o el estadio clínico de la enfermedad. También se encontró un efecto positivo sobre la SLR (HR 0,85, IC 95% 0,76-0,90; $P=0,002$) y la SLR a distancia (HR 0,69, IC 95% 0,58-0,82; $P=0,0001$) tras el uso de la quimioterapia preoperatoria. La tasa de recurrencia loco regional no demostró diferencias a favor de la neoadyuvancia (HR 0,88, IC 95% 0,73-1,07; $P=0,20$) **(25)**. Intentando esclarecer el beneficio potencial de la neoadyuvancia versus la adyuvancia, el Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP) presentó el estudio NATCH **(26)** que evidenció que la intervención preoperatoria fue recibida satisfactoriamente por el 97% de los pacientes, evento que solo ocurrió en el 66% de aquellos expuestos al tratamiento post operatorio. En paralelo, la eficacia de la cirugía y la mortalidad post operatoria fueron similares entre los dos grupos. Tampoco se encontraron diferencias en la SLR a 5 años entre quienes recibieron neoadyuvancia o adyuvancia (HR 0,96, $P=0,74$).

Los principales factores relacionados con el pronóstico de la enfermedad en los pacientes tratados con neoadyuvancia clásicamente han sido la respuesta patológica mayor (rPM) y la respuesta patológica completa (rPC), eventos que predicen la subestadificación prequirúrgica y la mejoría en la SLR y en la SG **(27)**. Habitualmente la rPC después del uso de la quimioterapia neoadyuvante oscila entre el 2 y 9,5%. Algunos estudios clásicos excepcionales demostraron tasas de rPC cercanas al 15% **(28)**; no obstante, Andre y cols. analizaron los resultados de una cohorte de 702 pacientes tratados con neoadyuvancia para enfermedad N2 identificando cuatro factores de riesgo primarios: la extensión de la afectación ganglionar mediastinal, la evidencia de compromiso en múltiples ganglios, la enfermedad T3 y 4, y la ausencia de respuesta **(29)**.

El uso de la inmunoterapia específica con inhibidores de diversos puntos de control inmune (PD-1) ha revolucionado el tratamiento del CP metastásico y de la enfermedad localmente avanzada **(30-34)**. Dichas terapias se han transformado rápidamente en el pilar primario de tratamiento para pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña avan-

zados sin alteraciones genómicas particulares. En una dimensión similar, múltiples estudios clínicos que incorporan inmunoterapia más quimioterapia para el cáncer de pulmón de células no pequeñas en estados IB-IIIa se encuentran en desarrollo o han sido publicados (35). Diversos modelos animales ortotópicos sustentan el uso de la inmunoterapia preoperatoria gracias a la amplificación de los epítomos tumorales, por la capacidad de las células presentadoras de antígenos y por el aumento de los linfocitos T efectores (CD8+). Globalmente, los animales tratados con inmunoterapia neoadyuvante experimentaron una mejora significativa en la SG y una mayor diversidad y amplificación de las células T específicas contra el tumor (36). Estos resultados fueron soportados por un mejor control de las células tumorales circulantes y de ctDNA (37,38). La **Figura 3** incluye el modelo de acción de la quimioinmunoterapia neoadyuvante y sus principales ventajas terapéuticas.

El presente documento de consenso tiene como objetivo presentar múltiples recomendaciones derivadas de la discusión multidisciplinaria para el diagnóstico y manejo del CPCNP con énfasis en la enfermedad temprana y acotada a las necesidades del país.

Materiales y métodos

Se llevó a cabo una fase de preparación del proceso participativo, se desarrollaron sesiones de contextualización en las que se definió el plan de trabajo distribuido en 4 ejes temáticos: tamizaje, diagnóstico, estadificación y tratamiento; posteriormente, se realizó una búsqueda sistemática de la literatura usando la plataforma SCOPUS con énfasis en la extracción de guías de práctica clínica (GPC), meta-análisis, estudios clínicos y documentos de consenso. Además, se evaluaron y sintetizaron las principales recomendaciones de la International Agency for the Study of Lung Cancer (IASLC), de la American Association of Clinical Oncology (ASCO), de la European Society of Medical Oncology (ESMO), la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), y del National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Una vez identificados los referentes empleados, se llevaron a cabo sesiones de contextualización con un grupo multidisciplinario de expertos (incluyendo cirujanos de tórax, oncólogos clínicos, neumólogos, radiólogos, patólogos, genetistas y metodólogos), cuyo objetivo fue determinar los tópicos de mayor interés, generar las preguntas y permitir el desarrollo de las sesiones sincrónicas posteriores en las que se discutieron los elementos más relevantes

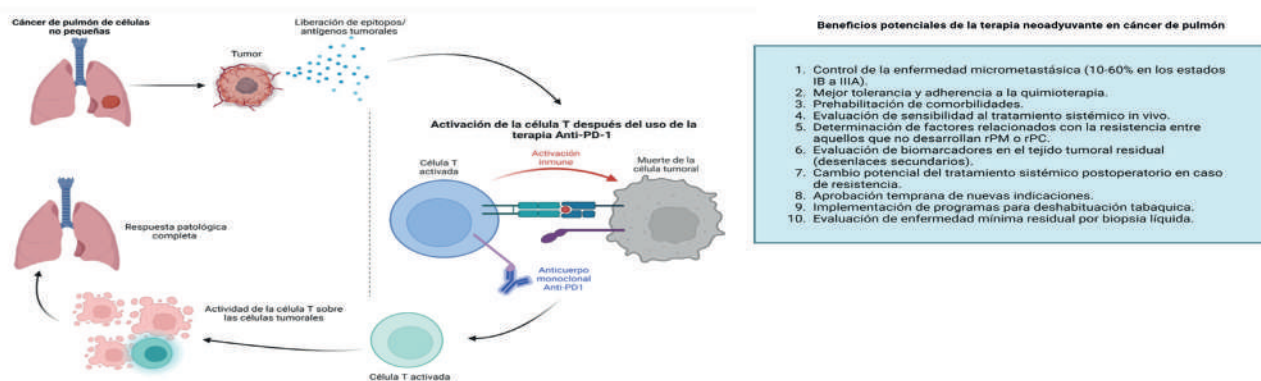


Figura 3. Modelo de activación linfocitaria y acción de la quimioinmunoterapia neoadyuvante en cáncer de pulmón.

desde las diferentes perspectivas ofrecidas por los profesionales para consolidar las recomendaciones específicas. Luego de la búsqueda de los referentes locales e internacionales y recopilar la información sobre los temas de mayor interés, se llevó a cabo una sesión virtual con doce participantes que constituyeron el grupo nuclear de trabajo. Como resultado de esta sesión se obtuvieron quince preguntas orientadoras que se distribuyeron y discutieron en las sesiones posteriores. Las reuniones sincrónicas fueron distribuidas en cinco encuentros que incluyeron la siguiente información:

- ◆ La primera sesión correspondió al eje temático de tamizaje (cribado). En esta participó neumología, oncología clínica, cirugía de tórax y radiología.
- ◆ La segunda sesión correspondió al eje de diagnóstico y estadificación. En ella participó patología, cirugía de tórax, radiología y neumología.
- ◆ La tercera sesión correspondió a los ejes temáticos de diagnóstico y tratamiento. Para ello, se contó con la participación de cirugía de tórax, radioterapia y oncología clínica.
- ◆ En la cuarta y quinta sesión la discusión se concentró en el manejo quirúrgico y sistémico (neoadyuvante y adyuvante), y en la radioterapia y radiocirugía. Para este escenario se contó con la participación de cirugía de tórax, radioterapia, oncología clínica y patología.

Al finalizar las sesiones de discusión se consolidaron las recomendaciones sometiéndolas a votación para obtener el nivel de acuerdo. Los criterios de aceptación de las recomendaciones se presentan en la **Tabla 1**. Las recomendaciones seleccionadas fueron aquellas que obtuvieron un alto nivel de acuerdo y baja diferencia de opinión. El nivel de acuerdo se estimó con una votación de 1 a 5 (5 es el mayor acuerdo para emitir la recomendación y 1 el menor). Se estimó el promedio para las respuestas, excluyendo aquellas con abstención en cada recomendación y se informó el porcentaje de acuerdo (asumiendo que 5 corresponde con el 100% de

Nivel de acuerdo	Limite
Alta	>80 %
Medio	30-79 %
Baja	<30 %
Diferencia de opinión	Desviación estándar
Baja	>1,2
Medio	0,4-1,2
Alta	<0,4
Unanimidad	0

Tabla 1. Límites utilizados para definir la inclusión de recomendaciones.

acuerdo entre los votantes). Para estimar la variabilidad (diferencia de opinión) entre los expertos se calculó la desviación estándar de las respuestas, luego se establecieron puntos de corte para informar las diferencias en tres categorías: el nivel bajo significa el mejor acuerdo posible y el alto implica la presencia de diversidad en el acuerdo (la recomendación requirió mayor profundidad en la discusión). Globalmente, los resultados fueron homologables con los niveles de evidencia y grados de recomendación de la NCCN, de la Colaboración Cochrane y de la ESMO (39-41). La **Figura 4** resume las características metodológicas y el desarrollo del documento de consenso.

Resultados

De las quince preguntas orientadoras, discutidas en las cinco sesiones grupales, se obtuvieron 82 recomendaciones, de ellas, 8 correspondieron al tamizaje, 11 a la estadificación, 4 al diagnóstico, y 59 al tratamiento. Setenta y siete de ellas obtuvieron un alto nivel de acuerdo (>80%) cinco tuvieron un nivel intermedio de acuerdo (30-79%), y ninguna recomendación obtuvo un bajo nivel de acuerdo.

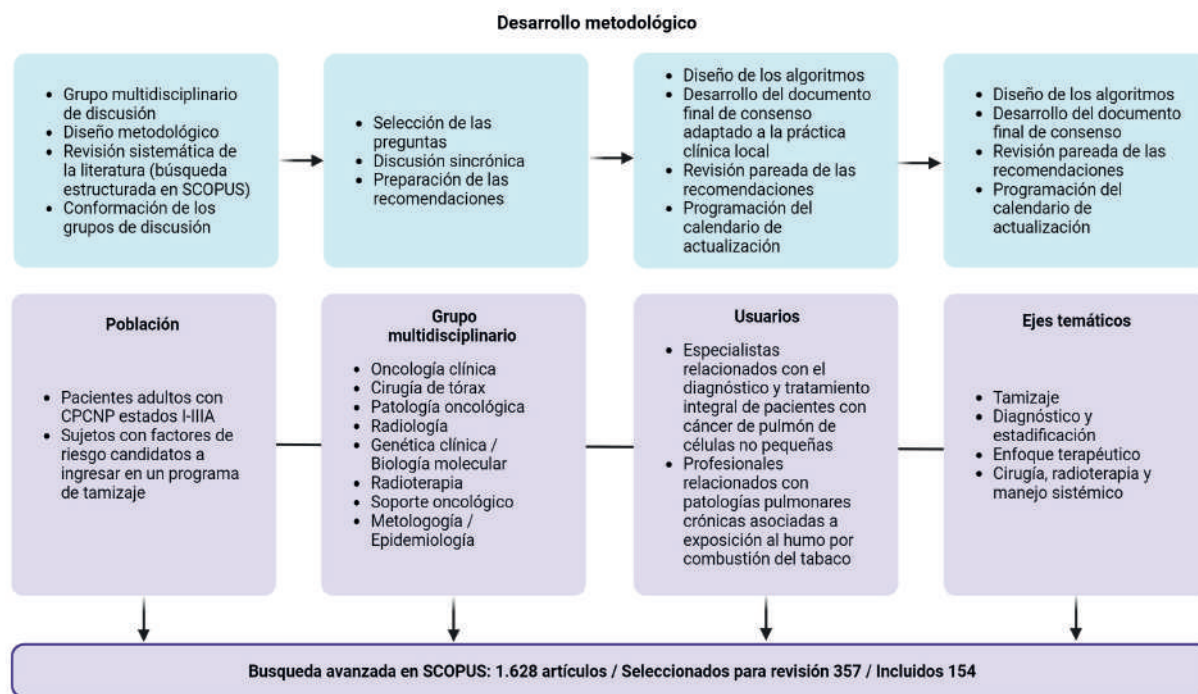


Figura 4. Desarrollo metodológico de las recomendaciones.

Veinticuatro de las recomendaciones lograron unanimidad y el resto cumplieron con los dos criterios de aceptación (alto nivel de acuerdo y baja diferencia de opinión; 8 de tamizaje, 11 de estadificación, 3 de diagnóstico, y 48 de tratamiento).

¿Cuáles son los criterios de tamizaje en Colombia para cáncer de pulmón?

- ◆ Se recomienda iniciar el tamizaje sistemático en población de riesgo siguiendo las recomendaciones sugeridas por las principales GPCs evaluadas. Estas incluyen dos grupos, el primero con personas de 55 a 74 años con historial de tabaquismo de 20 o más paquetes/año (IPA, índice paquete/año) que fuman actualmente (tabaquismo activo) o exfumadores en los últimos 15 años. La detección inicial con tomografía de tórax (TAC) de baja radiación de estos individuos deriva particularmente de los criterios de

inclusión del estudio NLST (National Lung Screening Trial) (42). Se recomienda la ejecución del TAC de baja radiación para la detección anual hasta que los individuos ya no sean candidatos para realizar un tratamiento definitivo (a partir de los 75 años). En adición, individuos de 50 años o más con un historial de tabaquismo de 20 o más paquetes/año y con un factor de riesgo adicional incluyendo el antecedente personal de cáncer o enfermedad pulmonar (enfermedad pulmonar obstructiva crónica/EPOC, fibrosis pulmonar y enfisema), antecedente familiar de cáncer de pulmón, exposición a radón, y antecedentes ocupacionales (exposición a carcinógenos del grupo 1 como el arsénico, cromo, asbesto, níquel, cadmio, berilio, sílice, vapores de diésel, humo de carbón y hollín). También, exposición al humo de segunda mano (pasiva) o al humo por combustión de biomasa (humo de leña o derivados del petróleo).

◆ Se recomienda el uso de una escala para la clasificación del riesgo que permita la categorización de los pacientes. Por ejemplo, el riesgo relativo RR calculado para el desarrollo de cáncer de pulmón es de 1,59 para individuos que tienen una exposición ocupacional conocida a estos carcinógenos. Entre aquellos que están expuestos a estos carcinógenos, los datos sugieren que los fumadores tienen un mayor riesgo de cáncer de pulmón que los no fumadores. El radón (un producto de desintegración gaseosa del uranio-238 y el radio-226) está implicado en el desarrollo del cáncer de pulmón. El riesgo de cáncer de pulmón por exposición ocupacional entre los mineros de uranio está bien establecido. Un metaanálisis de 13 estudios que utilizó datos individuales de pacientes informó una relación lineal entre la cantidad de radón detectado en un hogar y el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón. Entre las personas expuestas al radón, los fumadores tienen un mayor riesgo de sufrir cáncer de pulmón que los no fumadores. La evidencia también ha demostrado un mayor riesgo de cáncer de pulmón entre aquellos que han tenido previamente otro cáncer de pulmón, linfomas, cánceres de cabeza y cuello, u otras neoplasias relacionadas con el tabaquismo como el cáncer de vejiga. Los pacientes que sobreviven un cáncer de pulmón tienen un riesgo 3,5 veces mayor de desarrollar un nuevo cáncer primario, predominantemente cáncer de pulmón de células no pequeñas. El riesgo de segundos primarios de pulmón aumenta significativamente si los casos continúan fumando. De igual forma, aquellos previamente tratados con radiación torácica y los expuestos a diversos agentes alquilantes tienen un riesgo 13 y 9,4 veces mayor de cáncer de pulmón, respectivamente. Por otra parte, en pacientes con cáncer de laringe o hipofaringe, el cáncer de pulmón es el sitio más común de segundos primarios. Varios estudios han sugerido un mayor riesgo de cáncer de pulmón entre los familiares en primer grado de pacientes con esta patología, incluso después de ajustar por edad, sexo y há-

bitos de consumo de tabaco. Un metaanálisis de 28 estudios de casos y controles y 17 estudios de cohortes observacionales mostraron un RR de 1,8 (IC95 % 1,6–2,0) para aquellos con un hermano/padre o un familiar de primer grado con cáncer de pulmón. El riesgo es mayor en personas con múltiples familiares afectados o que tuvieron un diagnóstico de cáncer en un momento determinado (especialmente antes de los 50 años). Aunque no hay un síndrome hereditario de alta penetrancia para el cáncer de pulmón, varios síndromes de susceptibilidad media como el Lynch, el síndrome de T790M germinal, y el síndrome de Li-Fraumeni tienen un riesgo sustancialmente mayor de cáncer de pulmón especialmente ante la exposición al tabaco (43-57).

La **Figura 5** incluye los criterios para el tamizaje adaptados a nivel local, la evaluación diagnóstica inicial y las consideraciones para la remisión de pacientes con sospecha de cáncer de pulmón.

¿Cuáles son los perfiles de profesionales recomendados que deben participar en el proceso de tamizaje, además del radiólogo capacitado en la lectura de imágenes en escala Lung RADS?

◆ Dentro de un programa estructurado de tamizaje de cáncer de pulmón se recomienda definir como responsable a cirugía de tórax o neumología, áreas familiarizadas con el abordaje primario del nódulo pulmonar solitario. Estos deberán establecer el riesgo a partir de los antecedentes y los hallazgos de la TAC de baja radiación a partir de la escala Lung RADS. Posteriormente, se determinará el flujo para la ejecución de intervenciones diagnósticas y terapéuticas complementarias. En escenarios con limitaciones profesionales y técnicas, el abordaje primario para el tamizaje en pacientes con

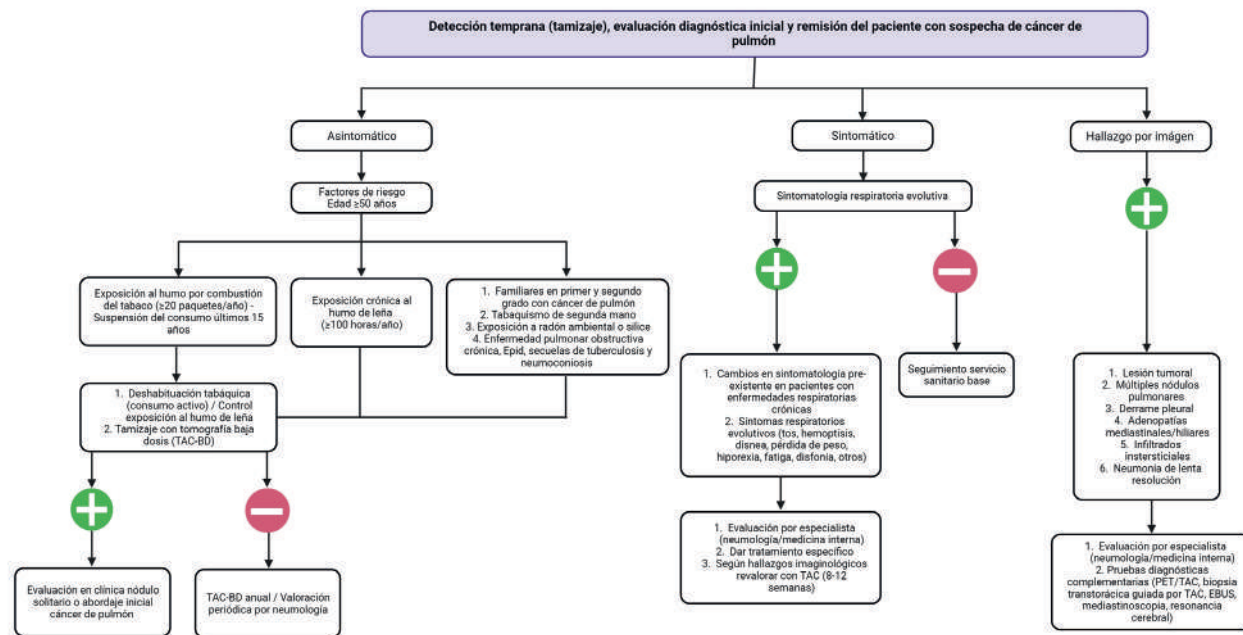


Figura 5. Detección temprana, evaluación diagnóstica y remisión del paciente con sospecha de cáncer de pulmón.

criterios de riesgo podría ser a partir de medicina general o enfermería con un flujo posterior a neumología o cirugía de tórax, encargados de verificar los hallazgos para determinar la necesidad de una revisión posterior por una junta multidisciplinaria.

- ◆ Se recomienda tomar en cuenta las múltiples vías de acceso para el tamizaje (seguimientos periódicos de medicina general, programas respiratorios, de cesación tabáquica, internación hospitalaria o hallazgos incidentales), por lo cual la identificación puede ser dada por diferentes actores del ámbito sanitario, una vez se haya detectado factores de riesgo que concluyan en la inclusión del paciente en el programa de tamizaje, se dará lugar a la fase de valoración del paciente por el grupo especialista (56,58-60).

¿Qué pacientes incluidos en un programa de tamizaje deben ser evaluados siguiendo un enfoque multidisciplinario?

- ◆ Se recomienda que todos los pacientes con criterios de riesgo y nódulos pulmonares, a 6 mm deben ser discutidos en un grupo multidisciplinario que incluya como mínimo a cirugía de tórax, neumología, radiología y patología. En adición, se sugiere discutir los casos de pacientes con nódulos pulmonares sospechosos que tienen una patología pulmonar de base que limita el abordaje diagnóstico (56,58-60).

¿Cuáles son los requerimientos mínimos de la biopsia y criterios que debe especificar el reporte patológico en un paciente con sospecha de CPCNP?

◆ El diagnóstico patológico del cáncer de pulmón debe realizarse por el método menos invasivo, que disponga el mayor rendimiento diagnóstico y seguridad, dependiendo de las características del paciente (localización de la lesión, comorbilidad y función respiratoria basal), y de la disponibilidad y experticia institucional para su ejecución. En todos los casos, se recomienda una estrecha colaboración entre el remitente, el operador (quien ejecuta el procedimiento) y el patólogo. Se recomienda obtener suficiente tejido para definir con precisión el tipo histológico y realizar análisis moleculares con especial énfasis en los adenocarcinomas, en los tumores no especificados, y en los carcinomas escamosos sin exposición al humo por combustión del tabaco. Idealmente se sugiere utilizar muestras obtenidas por muestreo endoscópico, biopsia transtorácica guiada por imágenes o en pieza quirúrgica. No se recomienda utilizar la citología clásica de esputo por su baja sensibilidad ($\approx 60\%$) incluso en los casos de tumores centrales independientemente del riesgo. La broncoscopia flexible tiene una sensibilidad cercana al 88% para las lesiones centrales donde es factible la obtención de biopsias transbronquiales (5 biopsias endobronquiales/transbronquiales con pinzas, 5 biopsias con pinzas o 2 criobiopsias para maximizar la adquisición de tejido) pero disminuye su capacidad diagnóstica para las lesiones periféricas definidas como aquellas no visibles más allá de los bronquios segmentarios (más allá de los bronquios de cuarto orden el valor predictivo positivo disminuye al 33%). La endosonografía bronquial lineal y radial permite valorar el mediastino y tiene una sensibilidad mayor al 90% para el diagnóstico de lesiones mayores a 2 cm. En general, las complicaciones de las biopsias endoscópicas son bajas

e incluyen el neumotórax (1%) y el sangrado endobronquial (0,6-5,4%). Las biopsias con aguja gruesa guiadas por imágenes permiten acceder a las lesiones pulmonares periféricas o extratorácicas cuando se requiera confirmar la presencia de metástasis. Para las biopsias pulmonares guiadas por imágenes se recomienda el uso de agujas coaxiales que permitan obtener un núcleo de tejido en cada paso de la aguja a través del introductor. Se sugiere considerar el uso de agujas 18-20G con un introductor 17G, la toma de al menos 3 cilindros de tejido (1-2 cm) y la fijación inmediata en formalina buferizada (idealmente con reactivos que permitan la preservación del ARN) o el transporte en solución salina. En general, la sensibilidad de las biopsias pulmonares guiadas por imágenes supera el 95%, permiten el análisis patológico incluyendo la inmunohistoquímica básica (TTF1, Napsina, p40, ALK, ROS1, NTRK, PD-L1) y el estudio molecular por RT-PCR (PCR en tiempo real) y NGS (del inglés, Next Generation Sequencing). La precisión para el diagnóstico y el perfil molecular del cáncer de pulmón mediante biopsias guiadas por imágenes oscila entre el 75% y 92%. Las principales complicaciones de las biopsias transtorácicas guiadas por imágenes son el neumotórax y la hemorragia, con tasas que oscila entre el 12-45% y 2-15%, respectivamente. La probabilidad de neumotórax aumenta en >3 veces según el grado de enfisema, el recorrido más largo de la aguja, el calibre de ésta, el tiempo de permanencia y el cruce de la cisura. Además, las tasas informadas de hemorragia pulmonar tras el procedimiento oscilan entre el 8 y 65%, y en casos graves puede requerirse la embolización o la cirugía (61-80). La **Tabla 2** resume las consideraciones más importantes para la toma de las biopsias pulmonares, su análisis y descripción.

La biopsia transtorácica con aguja gruesa es un método seguro y eficaz para obtener tejido suficiente para el estudio patológico y la evaluación del perfil genómico.
El uso de protocolos estandarizados que detallan el flujo de trabajo desde la revisión de las imágenes hasta la adquisición de la muestra, el etiquetado y el transporte, así como la comunicación entre los profesionales involucrados son vitales para mejorar el rendimiento del procedimiento patológico y para el análisis molecular.
Se prefieren las biopsias por punción con aguja gruesa para facilitar el análisis patológico básico y el estudio molecular; sin embargo, si solo es posible la aspiración con aguja fina FNA, por su sigla en inglés, debe intentarse la toma de 3 o más pases.
El líquido pleural también puede someterse para el análisis, especialmente si se trata de un bloque celular.
El tiempo de isquemia fría del tejido tumoral debe ser idealmente inferior a 1 hora.
Se recomienda el uso de formalina neutra buferizada (amortiguada) al 10 % para la inclusión del tejido de biopsia. En general, se deben evitar los fijadores ácidos o con base en mercurio y los agentes decalcificantes. En caso de ser necesario, se pueden utilizar protocolos de decalcificación (muestras de hueso diferentes al primario) basados en ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). Para una fijación adecuada se recomiendan 6 a 48 horas.
Para el estudio patológico se recomienda seleccionar la máxima cantidad de tumor en relación con las células del estroma y las inflamatorias. El tejido ideal para estudio debe incluir más del 20% de células tumorales y se debe evitar en lo posible la contaminación cruzada. El porcentaje de células tumorales puede aumentar a través de la macro o microdissección por ultrasonido o laser (se ha demostrado que una superficie tumoral superior a 25 mm ² mejora las tasas de éxito de las pruebas moleculares).
Se recomienda separar las muestras obtenidas por FNA de las de tejido, optimizar los protocolos institucionales para el corte de los tejidos con la intención de minimizar la pérdida de tejido para el estudio molecular y favorecer el uso limitado de las tinciones de inmunohistoquímica.
Para las muestras de FNA se recomienda la evaluación rápida in situ ROSE, por su sigla en inglés cuando sea posible.
Se recomienda que la evaluación macroscópica incluya un conteo exhaustivo de los fragmentos y la separación y preparación en bloques independientes. De igual forma, siempre es necesario diferenciar si la muestra proviene del primario o de una lesión metastásica.
La evaluación morfológica del tumor debe incluir el fenotipo y definir si se trata de una lesión mucinosa o con diferenciación entérica. De igual forma, debe listar los patrones histológicos y cuál de ellos predomina. Si se trata de lesiones con patrón radiológico en vidrio esmerilado se debe procesar toda la pieza derivada de la resección quirúrgica.
Las muestras resecadas quirúrgicamente suelen plantear menos problemas en cuanto a consideraciones de volumen tumoral. Siempre se debe identificar el tamaño tumoral, los márgenes de resección vascular, bronquial, parenquimatoso (distancia bronquial y pleural) y el análisis de los ganglios hiliares en el caso que se trate de piezas derivadas de lobectomías o neumonectomías.
El informe de la evaluación histopatológica debe incluir el grado del tumor, el compromiso pleural y la diseminación aerógena. También debe incluir la lateralidad, el lóbulo evaluado (en caso de lobectomías), el tipo de tumor y los patrones con sus porcentajes, el tamaño de la lesión, la focalidad, la afectación de la pleura visceral, la diseminación aerógena y linfovascular, la extensión al bronquio principal, los márgenes de resección y los ganglios hiliares. También debe incluir el TNM patológico según las estaciones ganglionares evaluadas y en caso de tener multifocalidad incluir la letra "M" y si es recurrente la letra "R". En los casos expuestos a tratamiento neoadyuvante (quimioinmunoterapia) debe especificarse el lecho, la presencia de fibrosis estromal, y el porcentaje de necrosis.
Se recomienda que la descripción patológica incluya otros hallazgos diferentes al tumor, incluyendo la hiperplasia adenomatosa atípica, la displasia escamosa, la presencia de inflamación crónica, el enfisema y otros.
La valoración patológica final siempre debe contemplar el resultado de la inmunohistoquímica y los biomarcadores realizados.

Tabla 2. Recomendaciones para la adquisición y el análisis de muestras de tejido tumoral por biopsia o resección quirúrgica.

¿Cómo realizar una estadificación óptima si hay limitaciones de acceso?

- ◆ Se recomienda como primera opción para la estadificación el uso de la tomografía por emisión de positrones (PET) en fusión con TAC (PET/TAC) de baja radiación. El PET/TAC permite la caracterización morfológica y funcional de los nódulos o masas pulmonares. Esta secuencia también permite la estadificación del mediastino y la detección de metástasis excluidas de la secuencia tomográfica. De igual forma, tiene utilidad para la planificación de la radiación, y para la reestadificación después del tratamiento de inducción. Esta información está respaldada por una sensibilidad y especificidad del 82% y 80% para la detección de adenopatías mediastinales, respectivamente. Después de la ejecución del PET/TAC, se recomienda la exploración mediastinal invasiva considerando que los pacientes con enfermedad clínica N1 presenta una incidencia de lesiones N2 ocultas diagnosticada por mediastinoscopia del 18% y por EBUS-FNA del 23%. En los pacientes con tumores periféricos T1 y T2 con componente en vidrio esmerilado, la probabilidad de tener ganglios positivos es baja y la estadificación invasiva resulta obsoleta **(81-88)**.
- ◆ Se recomienda realizar cirugía directa en ausencia de ganglios linfáticos sospechosos en el TAC o PET/TAC, en tumores de ≤ 3 cm (estado IA) o en lesiones periféricas **(89-92)**.
- ◆ Se recomienda la estadificación invasiva en todo paciente tributario de tratamiento radical que tenga un tumor ≥ 3 cm, lesiones centrales, compromiso N1 o sospecha de N2 en el TAC o en el PET/TAC (un PET/TAC positivo no excluye la necesidad de realizar una estadificación invasiva en los pacientes candidatos a tratamiento quirúrgico) **(85-100)**.
- ◆ En pacientes con lesiones centrales o que afectan los bronquios segmentarios se recomienda realizar estadificación invasiva con EBUS/EUS o mediastinoscopia. En pacientes con PET/TAC positivo para compromiso mediastinal, la confirmación de un resultado negativo por EBUS debe realizarse mediante mediastinoscopia. La sensibilidad de la mediastinoscopia confirmatoria tras un EBUS negativo es del 67%, y para la combinación de EBUS/mediastinoscopia confirmatoria es del 97%. El valor predictivo negativo (VPN) de la mediastinoscopia confirmatoria es de 92% y su número necesario a tratar (NNT) es 24. Globalmente, la mediastinoscopia confirmatoria tras un EBUS negativo reduce la tasa de enfermedad N2/3 incidental optimizando los desenlaces y la selección de los pacientes candidatos a cirugía radical **(90-103)**.
- ◆ Para la estadificación mediastinal (vaciamiento o muestreo ganglionar sistemático) se recomienda evaluar como mínimo tres estaciones ganglionares (relacionadas con el lóbulo pulmonar intervenido) incluyendo la estación 7, y 3 estaciones ganglionares entre los niveles 10 y 14 **(90-103)**.
- ◆ No hay criterios establecidos para la reestadificación mediastinal posterior a la realización de la quimioinmunoterapia de inducción. El PET/TAC proporciona información metabólica difícil de interpretar, hallazgos que suelen ser más precisos para el T respecto del N. Se recomienda realizar un TAC o PET/TAC después de la inducción considerando una frecuencia de falsos negativos y positivos del 20% y 25%, respectivamente. En casos seleccionados, bajo la sospecha de pseudoprogresión ganglionar (“flair ganglionar”) o de enfermedad ganglionar residual que limite el procedimiento quirúrgico se sugiere realizar un EBUS (VPN del 20% a 78%) o mediastinoscopia (VPN 44% a 94% para evaluación del componente N2). Por la presencia de fibrosis no se recomienda realizar reestadificación mediastinal por mediastinoscopia después de un procedimiento asistido por video o de una linfadenectomía mediastinal transcervical extendida **(98-103)**.

Estadificación	Recomendaciones sobre la calidad para la ejecución del procedimiento
Estadificación por EBUS/EUS	▶ La habilidad y experiencia del operador influyen en los resultados del EBUS/EUS. Para la correcta ejecución del EBUS se recomienda una formación inicial de 40 a 50 procedimientos supervisados. Además, se sugieren la ejecución de al menos 20 procedimientos por año para mantener la competencia. El rendimiento diagnóstico suele mejorar después de la realización de 200 procedimientos, y los centros con más de 50 procedimientos/año demuestran la menor tasa de falsos negativos (<5 %). ▶ La tasa de complicaciones derivadas del EBUS no debe ser superior al 1%. ▶ Se recomienda garantizar la revisión de la TAC de tórax antes de la ejecución del EBUS para definir las estaciones susceptibles de muestreo y la elegibilidad de los pacientes para el procedimiento. ▶ Para la realización de las biopsias vía EBUS se recomienda el uso de agujas 19-G a 22-G, que presentan una sensibilidad entre el 88 % y 92 %. Las agujas 19-G tienen el mejor rendimiento para la toma de tejido útil para la ejecución de pruebas moleculares e inmunohistoquímica. ▶ Un EBUS lineal debe registrarse como “EBUS diagnóstico” cuando el objetivo del procedimiento sea obtener tejido adecuado de un ganglio linfático presuntamente patológico o de una lesión parenquimatosa ubicada centralmente, para confirmar el diagnóstico y realizar el perfilamiento genómico que orienten la elección de la terapia neoadyuvante o adyuvante. ▶ El EBUS lineal debe registrarse como “EBUS de estadificación” en pacientes candidatos a recibir un tratamiento con intención curativa. Un EBUS de estadificación requiere un examen sistemático de todos los ganglios linfáticos hiliares y mediastinales accesibles para muestreo considerando los criterios predefinidos para determinar la presencia o ausencia de metástasis ganglionares. ▶ El EBUS radial puede utilizarse para confirmar la localización de las lesiones periféricas mediante un muestreo broncoscópico directo. La técnica más utilizada emplea una guía e imágenes fluoroscópicas para ayudar al despliegue preciso del instrumental en el sitio de la lesión objetivo. ▶ El consentimiento informado debe abordar los eventos adversos relevantes relacionados con el EBUS, además de los riesgos que normalmente no exceden el 1.4 % (Registro AQUIRE), incluyendo la hemorragia, infección y el neumotórax. Estas complicaciones no parecen estar relacionadas con el tamaño de los ganglios, el número de pases, la estación biopsiada y el calibre de la aguja. ▶ En el EBUS lineal deben describirse las características de los ganglios linfáticos incluyendo su tamaño y morfología. En el caso del EBUS radial debe registrarse la visualización de las lesiones, y la posibilidad de colocar la sonda dentro o adyacente a la lesión. Las principales características ecográficas que se pueden examinar son el tamaño (generalmente registrado como la medición del eje corto), la forma (oval o redondeada), el margen (regular o irregular), la ecogenicidad (homogénea o heterogénea), la presencia o ausencia de lesiones hiliares o signos que sugieran necrosis. Los hallazgos que sugieren la presencia de ganglios anormales son: un eje corto >10 mm (sensibilidad del 78 % y especificidad del 76 %), la forma redonda, un margen irregular (sensibilidad del 94 % y especificidad del 54 %), la ecogenicidad heterogénea, la ausencia de lesiones hiliares (sensibilidad del 90 % y especificidad del 54 %) y la presencia de necrosis (sensibilidad del 69 % y especificidad del 93 %).

Estadificación	Recomendaciones sobre la calidad para la ejecución del procedimiento
Estadificación por EBUS/EUS	▶ Un EBUS de estadificación sistemática debe valorar todas las estaciones ganglionares accesibles de forma secuencial comenzando con las N3 seguidas de las N2 (incluyendo la estación 7) y N1. Cualquier ganglio linfático que cumpla con los criterios predefinidos debe contar con una biopsia transbronquial. El Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (NICE, Reino Unido) recomienda que se tomen muestras de cualquier ganglio linfático que sea anormal en la TAC, en el PET/TAC o durante la evaluación ecográfica para la estadificación sistemática. Las directrices de la Sociedad Europea de Cirujanos del Tórax (ESTS) recomienda tomar muestras de cualquier ganglio linfático >5 mm en el eje corto. Una aproximación diferente es realizar un “EBUS de estadificación dirigido” en el que sólo se obtienen imágenes y muestras de los ganglios linfáticos anormales identificados en las imágenes previas al procedimiento (TAC o PET). Una forma de simplificar la recomendación es biopsiar todo ganglio >3 mm que presente al menos un signo ultrasonográfico de malignidad. ▶ Las directrices del American College of Chest Physicians (ACCP) sobre el diagnóstico y la estadificación del cáncer de pulmón sugieren considerar la estratificación de la población en cuatro grupos clínicos para los estadios I-III basándose en las imágenes por TAC. El grupo A incluye el compromiso ganglionar mediastinal a manera de conglomerado, voluminoso e invasivo, el grupo B incluye el agrandamiento discreto de los ganglios linfáticos mediastinales, el C considera el hallazgo de un tumor central o el agrandamiento de los ganglios N1 con un mediastino normal, y el grupo D, considera los tumores periféricos con agrandamiento ganglionar hilar. Se recomienda que la estadificación por EBUS se realice en todos los pacientes de los grupos B y C, dada una alta tasa de falsos positivos y negativos de las imágenes por TAC y PET/TAC para detectar metástasis ganglionares en estos grupos. También pueden existir escenarios en los que los pacientes del grupo D (por ejemplo, tumor periférico con mediastino normal en la TAC pero ganglios linfáticos ávidos de FDG en el PET/TAC) y el grupo A (para mapear con precisión las lesiones ganglionares con el fin de optimizar la planeación de la radiación) también requieran un EBUS. ▶ Para el reporte del EBUS lineal y radial también se recomienda incluir el número de punciones por estación, el calibre de la aguja, el uso de ROSE, el tipo de broncoscopio, el uso de guía, cureta de doble bisagra, fluoroscopia y otras ayudas para navegación, y el tipo de muestreo incluyendo lavado, cepillado, y las biopsias transbronquiales por aspiración.
Criterios de calidad mínima en mediastinoscopia	▶ La estadificación ganglionar mediastinal preoperatoria debe explorar y biopsiar al menos las siguientes estaciones ganglionares: ganglios linfáticos paratraqueales inferiores derecho e izquierdo (estaciones 4R y 4L) y ganglios linfáticos subcarinales (estación 7). Si están presentes, también se deben realizar biopsias de las estaciones paratraqueales superiores derecha e izquierda 2R y 2L. Cuando sea necesario se recomienda realizar biopsias de las estaciones 10R (debajo de la vena ácigos) y 10L (debajo del borde superior de la arteria pulmonar izquierda). En el caso de tumores del lado izquierdo, se debe realizar una biopsia de las estaciones 5 y 6 si se considera necesario para modificar la estrategia de tratamiento. Lo mismo se aplica a los ganglios linfáticos mediastinales inferiores (estaciones 8 y 9), en el caso de evidenciar enfermedad ganglionar extracapsular (no resecable) a partir de los estudios por imagen.

Estadificación	Recomendaciones sobre la calidad para la ejecución del procedimiento
Criterios de calidad mínima en mediastinoscopia	▶ Para los pacientes con tumores del lóbulo superior izquierdo, se puede realizar la estadificación quirúrgica de los ganglios de la ventana aortopulmonar (si están aumentados de tamaño en la TAC y/o presentan un PET/TAC positivo) mediante mediastinotomía anterior, toracoscopia asistida por video o mediastinoscopia cervical extendida. ▶ Para la correcta estadificación mediastinal se recomienda considerar la localización del tumor. En pacientes con lesiones localizadas en los lóbulos superiores se debe estudiar las estaciones altas, y para los lóbulos inferiores las estaciones 7, 8, y 9. En los tumores del pulmón derecho incluir las estaciones 2 y 4R, y en los izquierdos la 7, 8, y 9. Las estaciones 5, 6 y 10 son opcionales.

Tabla 3. Criterios de calidad mínimos para la realización de una estadificación invasiva óptima del mediastino.

¿Cómo es la aproximación diagnóstica del paciente con sospecha de múltiples primarios sincrónicos versus enfermedad metastásica?

Para la diferenciación de un paciente con múltiples primarios *versus* una lesión metastásica se recomienda evaluar las características imagenológicas de las lesiones, el compromiso ganglionar hilar o mediastinal, la histología e idealmente la biología molecular por NGS. La incidencia de múltiples cánceres de pulmón primarios oscila entre el 1% y el 7%. Sin embargo, varios estudios de autopsia han revelado con mayor precisión que la frecuencia de múltiples primarios pulmonares sincrónicos se encuentra entre el 4% y el 14%. Diferenciar varios primarios pulmonares sincrónicos de la enfermedad metastásica tiene importantes implicaciones terapéuticas y pronósticas. Clásicamente, los criterios para diferenciar ambas condiciones incluyen la evaluación histológica integral, donde al menos una de las múltiples lesiones debe ser un adenocarcinoma *in situ* (AIS).

En adición, el subtipo histopatológico principal fue diferente entre las lesiones múltiples, o en caso de ser similar hubo diferencias en el estroma. También, el intervalo libre de enfermedad fue inferior a 2 años (103-109).

- ◆ Se recomienda considerar que las lesiones múltiples con patrón en vidrio esmerilado pueden corresponder con múltiples primarios sincrónicos.
- ◆ En caso de encontrar dos adenocarcinomas con patrón histopatológico similar se recomienda realizar un estudio de biología molecular diferencial por NGS para establecer si se trata de enfermedad sincrónica o metastásica.
- ◆ En caso de encontrar dos primarios sincrónicos debe realizarse una evaluación mediastinal exhaustiva, en lo posible diferencial.

¿Cuáles son los escenarios para considerar el tratamiento quirúrgico inicial?

- ◆ Se recomienda iniciar con cirugía sin recurrir a la estadificación invasiva del mediastino en

los pacientes con lesiones ≤ 3 cm, sin evidencia de compromiso ganglionar por imágenes (ganglios aumentados de tamaño o hipermetabolismo asimétrico de aspecto tumoral) o en tumores centrales. En todos los casos se recomienda valorar la función pulmonar basal y la cardiovascular en caso de comorbilidad subyacente.

- ◆ Se recomienda considerar la cirugía después de la neoadyuvancia con quimioinmunoterapia o quimiorradiación en pacientes con estados IIB, ya sea por N1 o T3, en aquellos con estados IIIA, y en quienes tienen estados IB y IIA con factores de riesgo como la histología de alto grado (micropapilar o sólido), la invasión linfovascular y la propagación a través de los espacios aéreos (del inglés, STAS) **(88-103)**.

¿Cuáles son los perfiles y estados para considerar el uso de la neoadyuvancia?

El uso de la inmunoterapia neoadyuvante y perioperatoria ha sido evaluada recientemente en múltiples experimentos clínicos **(109)**. Una revisión sistemática que comparó la quimioterapia con la quimioinmunoterapia encontró mejores desenlaces quirúrgicos en el grupo de intervención (OR 1,39) al igual que un incremento de 7,6 veces en la rPC. En igual dimensión, la quimioinmunoterapia mejoró la supervivencia libre de enfermedad (SLE) (HR 0,55) independientemente del estado clínico basal, la histología, la expresión de PD-L1 (HR PD-L1 negativo 0,74) y la exposición previa al humo por combustión del tabaco (HR nunca fumadores 0,67). Los eventos adversos relacionados con la introducción de la inmunoterapia neoadyuvante mayores que el grado 3 fueron 1,2 veces más frecuentes en el grupo de intervención (la incidencia combinada de eventos adversos y de eventos adversos graves fue del 54,8% y 15,3%, respectivamente), confirmando un nuevo estándar de tratamiento para los pacientes con CPCNP potencialmente resecable entre los estados II y IIIB **(109)**. En los resultados del estudio Key-

note-671 que incluyó 797 pacientes tras una mediana de seguimiento de 25., meses se evidenció un impacto positivo en la SG (HR 0.73, IC95% 0.54-0.99). En general, a partir de un grupo de estudios de quimioinmunoterapia neoadyuvante (7 aleatorizados, 29 prospectivos no aleatorizados y 17 retrospectivos) se encontró que la tasa de rPM fue del 54%, la tasa de resección combinada fue 85.8% y la de conversión quirúrgica fue del 17.4%. En comparación con la quimioterapia, la quimioinmunoterapia neoadyuvante logró una rPM (53,3% vs. 28,6%; OR 6,19, $P < 0,00001$) y rPC más altas (28,6% vs. 9,9%, OR 2,21, $P = 0,0001$). En adición, la rPM se asoció con una mejor SLE (HR 0,28, $P = 0,02$) y SG (HR 0,80, $P < 0,0001$). Los pacientes con estado III vs. aquellos con I/II y PD-L1 $\geq 1\%$ (vs. $< 1\%$) tuvieron una mayor probabilidad de alcanzar la rPM (OR 1.66, $P = 0,04$ y OR 2,21, $P = 0,004$, respectivamente) **(110-112)**. La evidencia agregada sustenta la introducción sistemática de la quimioinmunoterapia neoadyuvante para mejorar la tasa de rPM, rPC, la SLE y la SG en los pacientes con CPCNP estados IB-IIIB. La **Tabla 4** incluye las principales recomendaciones hechas por el Colegio Americano de Patología (College of American Pathologists - CAP) y por la IASLC para el procesamiento de las muestras quirúrgicas de cáncer de pulmón y para la evaluación de respuesta posterior a la quimioinmunoterapia neoadyuvante **(80,113-116)**.

- ◆ Se recomienda presentar todos los pacientes candidatos a neoadyuvancia con quimioinmunoterapia en una junta multidisciplinaria de oncología torácica que incluya al menos a oncología, cirugía de tórax, patología, y radioterapia.
- ◆ Se recomienda considerar el uso preoperatorio de la quimioinmunoterapia en pacientes con estados IB a IIIB resecables.
- ◆ Por el momento la evidencia sobre el papel predictivo de la genotipificación en la selección de los pacientes candidatos a quimioinmunoterapia neoadyuvante es restringida dado que no

hay marcadores moleculares que predigan de manera uniforme la eficacia de la inmunoterapia. Sin embargo, se recomienda tener precaución en pacientes con mutaciones del EGFR y rearrreglos en ALK, ROS y RET.

- ◆ Para la quimioinmunoterapia neoadyuvante se recomienda administrar entre tres y cuatro ciclos de tratamiento, y después de cada dos se sugiere realizar una revisión y evaluación imagenológica que permita actualizar el plan de tratamiento.
- ◆ El beneficio de la inmunoterapia neoadyuvante debe evaluarse por TAC o PET/TAC, junto con la evaluación de la carga de ADN tumoral circulante (ctADN) cuando esté disponible.
- ◆ La cirugía se puede realizar 4 a 6 semanas después del último ciclo de quimioinmunoterapia neoadyuvante.
- ◆ No hay evidencia de que la quimioinmunoterapia neoadyuvante afecte negativamente la ejecución o seguridad de la cirugía.
- ◆ Para el tratamiento neoadyuvante de los tumores de Pancoast se recomienda el uso de la quimiorradiación.
- ◆ La evaluación patológica de la respuesta a la neoadyuvancia debe incluir la rPM y la rPC.
- ◆ Los pacientes con compromiso en más de dos estaciones N2, con ganglios que presentan un eje corto mayor a 2 cm o con afectación extracapsular no se consideran candidatos para recibir neoadyuvancia con quimioinmunoterapia; de igual forma, aquellos con estados IIIA y función pulmonar limítrofe que limita la resecabilidad a pesar de la prehabilitación.
- ◆ Se recomienda evaluar el estado funcional y la fragilidad basal del paciente a través de la observación de parámetros como la pérdida de peso, el grado y número de comorbilidades, la polifarmacia, el grado de dependencia, los problemas neuropsicológicos y neurocognitivos asociados, y la necesidad de asistencia para deambular.

¿Cuáles son las recomendaciones para el manejo de los pacientes con estadios IB – IIIA que tienen márgenes positivos?

Los márgenes positivos después de una resección pulmonar por cáncer de pulmón ocurren entre el 5% y 15% de los pacientes. La presencia de márgenes positivos impacta negativamente los resultados a largo plazo favoreciendo la recurrencia local y a distancia de la enfermedad.

- ◆ La cirugía completa (R0) constituye un factor pronóstico. Los casos con márgenes positivos requieren una evaluación multidisciplinaria para la toma de decisiones y deben incluirse en un registro que permita estimar la frecuencia de este hallazgo como criterio institucional de calidad.
- ◆ Para los pacientes en estados I y II con márgenes positivos no candidatos a reintervención quirúrgica, se recomienda el manejo con quimiorradiación como primera alternativa.
- ◆ La decisión sobre una reintervención quirúrgica debe considerar las características del margen incluyendo si es de parénquima pulmonar, bronquio, arteria o vena. También, el tiempo postquirúrgico para el procedimiento y la funcionalidad pulmonar residual. En pacientes en estadios I a IIIA operables, que toleren una resección mayor se recomienda realizar una nueva cirugía para aumentar el margen comprometido.
- ◆ En pacientes un borde positivo no resecable se sugiere considerar la ejecución de radioterapia postoperatoria, seguida de atezolizumab o pembrolizumab adyuvante. En aquellos que tengan mutaciones sensibilizantes en el EGFR o una traslocación ALK se recomienda considerar la administración de osimertinib o alectinib adyuvante, respectivamente.
- ◆ En pacientes con estado IIIA/B no resecable se recomienda iniciar quimiorradiación seguida de durvalumab por un año.

Principios para la evaluación patológica de los tumores primarios

Valoración del lecho tumoral	▶ Para identificar el lecho del tumor se debe reconocer la presencia de retracción pleural palpando la muestra quirúrgica intacta. ▶ En los casos en los que la identificación y orientación del tumor sean difíciles, la revisión de la secuencia imaginológica basal (preoperatoria) puede ser de utilidad. ▶ Es necesario buscar marcas/puntos de identificación colocados durante el procedimiento quirúrgico. ▶ Una vez identificado el lecho tumoral, las muestras se deben seccionar en el plano que muestra la dimensión máxima considerando su relación con las estructuras adyacentes necesarias para la estadificación y la valoración de los márgenes de resección quirúrgica. ▶ Se recomienda fotografiar la superficie del corte para demostrar el lecho tumoral y las estructuras adyacentes, así como guardar las imágenes como registros electrónicos complementarios. ▶ El tamaño neto del lecho tumoral debe evaluarse utilizando una regla que permita una cuantificación tridimensional. ▶ Se recomienda documentar la distancia entre el lecho tumoral y los márgenes de resección quirúrgica en la descripción macroscópica. ▶ Se sugiere calcular el porcentaje de necrosis macroscópica que se debe correlacionar con la necrosis estimada en la valoración microscópica.
Muestreo para la evaluación de respuesta a la terapia neoadyuvante	▶ Después de la medición del lecho tumoral las muestras quirúrgicas se pueden procesar frescas o fijadas en formalina tamponada neutra al 10% durante 6 a 48 horas. ▶ Los casos con necrosis marcada y cavitación son difíciles de cortar en fresco, por lo que se recomienda hacerlo tras la fijación. ▶ Si el tumor primario es menor de 3 cm se debe muestrear por completo. ▶ Si el tumor mide más de 3 cm se recomienda realizar una sección transversal en su dimensión máxima de aproximadamente 5 mm de espesor. En adición, se sugiere fotografiar la sección. ▶ En la fotografía de la muestra macroscópica se sugiere superponer un mapa de las secciones histológicas completas correspondientes a los bloques. Estas fotografías deben guardarse con el informe de patología. ▶ Las secciones histológicas de la periferia del tumor deben incluir el borde con al menos 10 mm de parénquima pulmonar no neoplásico circundante.
Evaluación histológica del primario	▶ Se recomienda identificar cambios reactivos en el pulmón no neoplásico circundante (incluyendo la neumonía en organización, la fibrosis intersticial, hemorragia, hiperplasia neumocitos tipo II, atipia reactiva y los infiltrados inflamatorios). ▶ Las células inflamatorias que forman parte de los cambios reactivos que rodean el lecho tumoral deben distinguirse de la inflamación del estroma tumoral. ▶ El verdadero lecho tumoral debe consistir únicamente en tumor viable junto con necrosis y estroma concurrentes que incluyan tanto fibrosis como inflamación. El tamaño del lecho tumoral debe ajustarse a los cambios histológicos relacionados con el tratamiento neoadyuvante. ▶ Se sugiere correlacionar la fotografía de la pieza macroscópica con el mapeo de las secciones histológicas para determinar si la medición del tamaño del lecho tumoral es precisa o si incluye cambios reactivos no neoplásicos.

Principios para la evaluación patológica de los tumores primarios

Registro de las características histológicas del lecho tumoral	▶ Se recomienda estimar los porcentajes de tumor viable, estroma y necrosis a partir de la revisión de las secciones microscópicas de cada portaobjetos y el porcentaje total de tumor viable. Los porcentajes deben sumar el 100% del lecho tumoral. ▶ Cada componente debe evaluarse en incrementos del 10% (a menos que el monto sea inferior al 5%). ▶ Deben considerarse dos componentes del tejido estromal: fibrosis e inflamación. Puede hacerse una valoración más detallada del estroma (tejido conectivo denso hialinizado, cicatrización fibroelástica y tejido conectivo laxo o mixoide) y del componente inflamatorio (inflamación crónica, inflamación aguda, histiocitos, cambios xantogranulomatosos, hendiduras de colesterol y reacción granulomatosa) sin que sea clínicamente relevante.
Determinación de la respuesta patológica a la terapia neoadyuvante	▶ La respuesta patológica debe determinarse sobre la base de las características histológicas correlacionadas con los hallazgos macroscópicos. En particular, pueden ser útiles la fotografía macroscópica, el mapeo y las secciones histológicas en los tumores marcadamente necróticos y cavitados. ▶ Se recomienda realizar una evaluación semicuantitativa de la respuesta. ▶ La rPM se define como la presencia de tumor viable $\leq 10\%$. Se calcula como el tamaño estimado del tumor viable dividido por el tamaño del lecho tumoral. Si después de la revisión de las secciones histológicas, el porcentaje de tumor viable está cerca del límite para una rPC, se deben enviar secciones histológicas adicionales. El informe de patología debe registrar el número total de bloques del lecho tumoral que se examinaron incluso si estos no consistían exclusivamente en el lecho, sino que también incluían pulmón no afectado. Para los tumores de patrón coloide, las secciones con mucina deben incluirse en el porcentaje de tumor viable. Sin embargo, si solo hay áreas de mucina extracelular sin células tumorales viables, se sugiere considerarla como estroma. La respuesta rPC también se puede clasificar para el tumor primario con ganglios que muestran un carcinoma metastásico viable (ypT0, N1, 2 o 3). ▶ La rPC se define como la falta de células tumorales viables en la patología después de la evaluación completa de la muestra resecada, incluidos todos los ganglios linfáticos regionales de los que se tomaron secciones. Dichos tumores se clasificarían como ypT0N0. Si no se observa ningún tumor en las secciones iniciales y queda tejido del lecho tumoral, se recomienda realizar secciones histológicas adicionales. El número de secciones depende del tamaño del lecho y de la capacidad del laboratorio de patología. Si los cambios histológicos en las secciones iniciales obtenidas no muestran hallazgos que se ajusten a los efectos de la terapia, se debe considerar la posibilidad de que se haya muestreado un área incorrecta. El informe de patología debe registrar el número total de bloques del lecho tumoral que se examinaron y la identificación de lesiones incidentales de carcinoma de células escamosas in situ, hiperplasia adenomatosa atípica, adenocarcinoma in situ o adenocarcinoma mínimamente invasivo en el parénquima pulmonar circundante que estén claramente separadas del primario para el cual se administró la terapia neoadyuvante no descalifica el caso para rPM o rPC. En el contexto de tumores múltiples donde hay una segunda lesión intrapulmonar debe diferenciarse si se trata de un segundo primario sincrónico. Por el momento no es posible discriminar una rPM o rPC diferencial en los casos que presenten una o más lesiones primarias sincrónicas.

Principios para la evaluación patológica de los tumores primarios

Determinación de la respuesta patológica a la terapia neoadyuvante

- ▶ En ausencia de información sobre la evaluación de tumores después de la inmunoterapia y la terapia blanco-dirigida, se debe utilizar el mismo enfoque para la evaluación patológica de los cánceres de pulmón resecados en el entorno neoadyuvante considerando el porcentaje de tumor viable, la necrosis y el estroma.
- ▶ En la mayoría de los casos, los ganglios son lo suficientemente pequeños como para tomar una muestra completa, pero si se encuentra una metástasis o lecho tumoral muy grande (>2 cm), el ganglio se puede dividir en dos y el corte central a través del tumor se puede enviar de forma separada. Esto también se debe hacer durante la extracción macroscópica de secciones congeladas intraoperatorias.
- ▶ Para la estadificación del factor T en las muestras de resección debe considerarse que el tumor viable forma una masa discreta cuyo tamaño se puede medir con una regla, ya sea macroscópica o microscópicamente. Sin embargo, si el tumor viable no se puede medir con una regla debido a la presencia de bordes poco definidos, múltiples focos intercalados entre necrosis y/o estroma o si está presente en múltiples portaobjetos, el tamaño del tumor invasivo viable se debe estimar utilizando la siguiente fórmula: Tamaño del tumor invasivo viable (cm) = tamaño del lecho tumoral X porcentaje de tumor invasivo viable.
- ▶ En los tumores que tienen un componente de crecimiento lepidico, la estimación del tamaño del tumor debe seguir los principios introducidos en la clasificación TNM (octava edición), que registra tanto el tamaño total como el del tumor invasivo. Sin embargo, solo se debe utilizar el tamaño invasivo para la determinación de la T. Por lo tanto, después de la neoadyuvancia la estimación del tamaño del tumor viable para tales casos puede necesitar dos ajustes: uno para el tamaño invasivo excluyendo el componente lepidico y otro para el porcentaje de tumor viable como se describió anteriormente.
- ▶ En los casos que se presentan con múltiples tumores que se consideran metástasis intrapulmonares (T3) se debe informar la respuesta patológica o el porcentaje de tumor viable para cada tumor, a menos que el número de metástasis intrapulmonares sea demasiado numeroso para contarlos.

Tabla 4. Recomendaciones para procesar las muestras de resección de cáncer de pulmón y definir la rPC y la rPM después de la terapia neoadyuvante.

¿Cuáles son los criterios mínimos para el adecuado seguimiento de pacientes en rehabilitación pulmonar prequirúrgica y postquirúrgica?

La resección quirúrgica es el tratamiento óptimo para los pacientes con CPCNP en etapa temprana que tienen suficiente reserva cardiopulmonar para soportar el procedimiento. Múltiples guías

de práctica clínica recomiendan que los pacientes con cáncer de pulmón se sometan a una evaluación preoperatoria de rutina, que consiste en la ejecución de pruebas de función pulmonar y tolerancia al ejercicio, si se reduce el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1) o la capacidad de difusión pulmonar de monóxido. Aunque la resección pulmonar ofrece una posibilidad de curación, también resulta en el compromiso inmediato de la

capacidad pulmonar, reconociendo una reducción del consumo máximo de oxígeno (VO₂pico) del 12% después de una lobectomía y del 18% después de la neumonectomía. La incidencia de complicaciones pulmonares postoperatorias es mayor en pacientes tratados con una toracotomía abierta (4% al 15%) versus las cirugías mínimamente invasivas (2%). Los principales factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones pulmonares posoperatorias incluyen la edad superior a 75 años, un índice de masa corporal superior a 30 kg/m², el diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el consumo actual de tabaco. Las complicaciones pulmonares posoperatorias después de una resección pulmonar se asocian con una estancia hospitalaria más prolongada, una tasa más alta de ingresos a la unidad de cuidados intensivos (UCI), un mayor número de reingresos a los 30 días y una SG reducida, motivo por el cual la prevención es de gran importancia. La prehabilitación y rehabilitación pulmonar para maximizar la capacidad funcional antes y después de la cirugía para cáncer de pulmón tiene el potencial de mejorar la tolerabilidad al procedimiento quirúrgico y los desenlaces a corto y largo plazo. Varios estudios integrativos han demostrado que el ejercicio reduce el riesgo de desarrollar complicaciones postoperatorias inmediatas en 67% (OR 0,33), la necesidad de analgesia y la duración de la estancia hospitalaria (OR 0,51). De igual forma, modifica positivamente la capacidad vital forzada postoperatoria, el consumo de oxígeno y la calidad de vida. Estos hallazgos han sugerido que la prehabilitación y rehabilitación deben incluirse rutinariamente y estandarizarse como parte del tratamiento para el cáncer de pulmón (121-126).

- ◆ Se recomienda evaluar factores como progresión en la prueba de la marcha (test de caminata 6 minutos), el comportamiento de las pruebas funcionales previas a la intervención, la difusión de monóxido y el consumo de oxígeno.
- ◆ Se recomienda complementar la rehabilitación pulmonar con valoración, manejo y seguimiento por nutrición, del programa de cesación de

consumo de tabaco, rehabilitación de alcoholismo y cardiopulmonar, si aplica.

- ◆ Se recomienda realizar una rehabilitación cardiopulmonar que procure mejorar el consumo de oxígeno a través de ejercicios aeróbicos por dos esquemas, con al menos 16 sesiones distribuidas en tres eventos por semana antes del procedimiento y continuar con el ejercicio aeróbico postquirúrgico inmediato (extendiéndose por lo menos 2 meses).
- ◆ Se recomienda que el paciente tenga una evaluación por fisiatría e ingrese a un programa de rehabilitación pre y postquirúrgico.

¿Cómo debe ser el enfoque terapéutico del paciente con cáncer de pulmón T1-3, N1 médicamente inoperable?

- ◆ Para caracterizar la inoperabilidad de un paciente, se recomienda considerar el resultado de las pruebas de función pulmonar, los antecedentes y comorbilidades (especialmente enfermedad coronaria, renal crónica y patologías hematológicas). Los criterios para la designación de inoperabilidad se han basado típicamente en valores seleccionados de la función pulmonar y en la predicción de la reserva pulmonar posterior al procedimiento. Globalmente se incluyen la presencia de un volumen espiratorio forzado inicial en 1 segundo <40 % del previsto, un volumen espiratorio forzado postoperatorio en 1 segundo <30 % del previsto, una capacidad de difusión significativamente reducida, hipoxia y/o hipercapnia basal, un consumo de oxígeno durante el ejercicio <50%, y alto riesgo de hipertensión pulmonar.
- ◆ En pacientes mayores de 75 años se recomienda valorar la fragilidad basal de cara a considerar la ejecución de una resección sublobar cuando sea posible. Asimismo, incluir un geriatra en el grupo multidisciplinario para soportar la integralidad del manejo.

- ◆ Para los pacientes que tengan lesiones centrales o en contacto con la pared costal, se recomienda definir la dosis de radioterapia tolerable en los órganos sanos adyacentes.
- ◆ En pacientes médicamente inoperables con lesiones grandes (≥ 7 cm) se sugiere considerar el hipofraccionamiento de la radioterapia con intensidad modulada (IMRT/VMAT).
- ◆ Los pacientes médicamente inoperables requieren una evaluación invasiva del mediastino para definir el campo de tratamiento, la exclusión de órganos sanos y la posibilidad de utilizar radiocirugía estereotáctica fraccionada como alternativa. En este caso, se recomienda el uso de dosis mayores a 6 Gy/fracción distribuidas entre 1 y 5 sesiones.
- ◆ El tratamiento ideal de los pacientes no quirúrgicos es la quimiorradiación seguida de durvalumab por un año.

¿Cuáles son las indicaciones para la realización de radiocirugía corporal (SBRT) pacientes con cáncer de pulmón en estado temprano?

Durante las últimas dos décadas, los avances tecnológicos para la delineación de los objetivos terapéuticos, el control del movimiento, la planificación y conformación del tratamiento, y el uso diario de imágenes como guía han permitido el desarrollo e implementación de la radioterapia corporal estereotáctica (Stereotactic Body Radiation Therapy - SBRT, por su sigla en inglés). La SBRT utiliza dosis altas o ablativa administradas en 1 a 5 fracciones con técnicas altamente conformadas. Los esquemas que utilizan de 6 a 10 fracciones con una dosis biológicamente efectiva (DBE) de ≥ 100 Gy o técnicas estereotácticas se utilizan como alternativas. Los primeros informes sobre el uso de la SBRT pulmonar aparecieron en la década de 1990, principalmente en Japón y Europa, siendo análisis retrospectivos de una sola institución con pocos pacientes. En aquel entonces hubo una marcada

variabilidad en la dosis utilizada y en cómo se prescribió, planificó y administró. Posteriormente, el estudio RTOG-0236 introdujo la consideración de que la ubicación del tumor podría influir sobre las tasas de toxicidad. Mostró que los tumores centrales y perihiliares (localizados a 2 cm del árbol traqueobronquial proximal) tenían un mayor riesgo de toxicidad significativa. Desde entonces, y con la evidencia acumulada hasta la fecha, la SBRT surgió como estándar de atención para las lesiones periféricas en etapa temprana, médicamente inoperables; sin embargo, persiste una variación significativa para otros escenarios clínicos, incluidos los tumores grandes, multifocales, recurrentes o de ubicación central. La SBRT para pacientes médicamente operables o que carecen de confirmación histológica también sigue siendo controvertida, al igual que su uso para la enfermedad recurrente (127).

- ◆ Para los pacientes con riesgo operatorio estándar (mortalidad operatoria anticipada $<1,5\%$) y CPCNP en estado I, no se recomienda la SBRT como alternativa a la cirugía fuera de un ensayo clínico dado que los resultados a largo plazo (>3 años) no están bien establecidos. Para esta población, la lobectomía con evaluación ganglionar sistemática del mediastino sigue siendo el tratamiento recomendado.
- ◆ Los pacientes con CPCNP estado I con alto riesgo operatorio (aquellos que no pueden tolerar la lobectomía, pero son candidatos para la resección sublobar), se recomienda considerar la SBRT como alternativa a la cirugía. Se sugiere informar a los pacientes que la SBRT puede tener menores riesgos a corto plazo sin evidencia contundente sobre el impacto en la SG.
- ◆ La SBRT para tumores con ubicación central conlleva riesgos significativos en comparación con el tratamiento dirigido a tumores periféricos. En este contexto se debe evitar el uso de regímenes con menos de 3 fracciones (idealmente deben usarse 4 a 5 fracciones).

- ◆ El cumplimiento de las restricciones volumétricas y de dosis máxima puede optimizar el perfil de seguridad del tratamiento para tumores centrales. Como alternativa puede considerarse la radioterapia hipofraccionada.
- ◆ La SBRT es una opción apropiada para tumores >5 cm considerando el cumplimiento de las restricciones volumétricas y de dosis máxima.
- ◆ La SBRT se puede administrar en pacientes que rechazan la ejecución de una biopsia, que se han sometido a una biopsia sin diagnóstico conclusivo o cuando tienen un riesgo significativo para llevar a cabo el procedimiento diagnóstico. Antes de realizar este procedimiento se sugiere realizar una discusión multidisciplinaria.
- ◆ La SBRT puede considerarse como una opción curativa para pacientes con lesiones pulmonares primarias múltiples de presentación sincrónica. Esta intervención ha logrado tasas equivalentes de control local y toxicidad, en comparación con una menor SG respecto de aquellos con tumores únicos.
- ◆ La SBRT puede ser una opción de tratamiento curativo para pacientes con tumores múltiples de presentación metacrónica, incluso después de una neumonectomía.
- ◆ Para los pacientes con tumores próximos al corazón y al pericardio, la SBRT debe administrarse en 4 a 5 fracciones. El cumplimiento de las restricciones volumétricas y de dosis máxima puede optimizar el perfil de seguridad de este tratamiento.
- ◆ La SBRT es una opción apropiada de tratamiento y debe ofrecerse para tumores T1-2 que lindan con la pared torácica. La toxicidad de la pared torácica de grado 1 y 2 es una ocurrencia común después de la SBRT que generalmente se resuelve con un tratamiento conservador.
- ◆ La SBRT se puede utilizar en pacientes con enfermedad cT3 con invasión de la pared torácica sin evidencia de toxicidad aumentada.
- ◆ El uso de la SBRT como rescate después de la radiación primaria fraccionada convencionalmente se puede ofrecer en casos seleccionados.
- ◆ Se recomienda mantener el seguimiento imagenológico por al menos 6 a 12 meses para definir la respuesta terapéutica.
- ◆ Se recomienda hacer la revisión o primer control posterior a la SBRT a las 8 semanas del procedimiento, evaluando no progresión o ausencia de la enfermedad, pues la respuesta tumoral se verá tiempo después debido al efecto inflamatorio del tratamiento.
- ◆ Se recomienda por sugerencia de medicina nuclear, no realizar PET de seguimiento antes de 8 y 12 semanas posterior a la finalización de radioterapia.

¿Cuáles son las indicaciones y recomendaciones para la utilización de radioterapia postoperatoria?

El CPCNP potencialmente tratable con cirugía representa alrededor de un tercio de todos los pacientes; en estos casos, la resección quirúrgica completa (R0) es la piedra angular del tratamiento. Recientemente, la introducción de la quimioinmunoterapia neoadyuvante y de la adyuvancia con inmunoterapia o con terapia blanco-dirigida contra el EGFR y ALK constituyen nuevos estándares de tratamiento (132-134). No obstante, el riesgo de recaída local a cinco años oscila entre el 50% y 60%. En contraste con el consenso existente sobre el uso de la neoadyuvancia y adyuvancia sistémica, la radioterapia postoperatoria (PORT por su sigla en inglés) sigue siendo controvertida. Un metaanálisis publicado en 1998 demostró una reducción absoluta de la SG a 2 años del 7% (135). El efecto deletéreo fue evidente en pacientes con pN0-N1 patológico, pero resultó menos significativo en aquellos con compromiso ganglionar pN2. El impacto inicial de este estudio integrativo se debió a las modalidades quirúrgicas existentes en el pasado, así como las limitaciones tecnológicas de la radio-

terapia realizada hace 25 años. Desde entonces, y a pesar de la limitada evidencia, la PORT se sigue realizando en pacientes con resecciones R1 y R2, en algunos estados IIIA seleccionados o cuando se documenta extensión extracapsular mediastinal. Estudios más recientes, sugieren que la PORT realizada de manera secuencial después de la adyuvancia podría mejorar la SG dada la conformación actual de los campos que permiten una menor toxicidad cardiopulmonar (136-139). Sin embargo, hace poco se publicaron dos estudios clínicos fase III con asignación aleatoria, el Lung Adjuvant Radiotherapy Trial (Lung ART) que evalúa la PORT en pacientes con resecciones R0 y compromiso mediastinal N2 que recibieron quimioterapia neoadyuvante y adyuvante, y el PORT-C que valoró el efecto de la radiación en pacientes estado IIIA tratados quirúrgicamente y con quimioterapia adyuvante. Ambos, tuvieron resultados negativos que desestiman el uso regular de la radiación excepto algunas excepciones (140-142). Por el momento se desconoce el papel de la PORT en pacientes que han recibido quimioinmunoterapia neoadyuvante, inmunoterapia adyuvante, osimertinib o alectinib postoperatorios.

- ◆ Se recomienda considerar la radioterapia postoperatoria en pacientes con enfermedad residual (R1), márgenes positivos (no candidatos a reintervención quirúrgica), pacientes seleccionados con ganglios N2 patológicos posterior a la neoadyuvancia.
- ◆ Se recomienda considerar el uso de la radioterapia o de la radiocirugía en paciente en quienes no sea factible considerar la reintervención quirúrgica.
- ◆ Se recomienda considerar el uso de la radioterapia en quienes tienen tumores centrales con compromiso cardíaco o vascular, así como en aquellos con tumores centrales no susceptibles de neumonectomía.

¿Cuáles son las indicaciones para la administración de adyuvancia?

Los pacientes con CPCNP temprano y localmente avanzado tienen un riesgo significativo de recurrencia y muerte (6-9). Todos los pacientes deben ser evaluados respecto a la posibilidad de recibir terapia sistémica perioperatoria (40). En los pacientes seleccionados para cirugía como primera intervención terapéutica, la quimioterapia basada en platinos es un estándar en adyuvancia (143). Varios estudios están evaluando el fármaco óptimo acompañante del platino; un estudio aleatorizado que incluyó 783 pacientes con CPCNP no escamoso detectó una tendencia no significativa en SLR favoreciendo cisplatino/pemetrexed *versus* cisplatino/vinorelbina (43 *versus* 38 meses); la SG fue comparable en ambos grupos (144). Otras opciones incluyen cisplatino combinado con docetaxel, etopósido, gemcitabina o vinorelbina. Para pacientes con comorbilidades o aquellos cisplatino inelegibles, el carboplatino puede sustituir al cisplatino (145,146). Con la posible excepción de pacientes con CPCNP y rearrreglos ALK, la quimioterapia adyuvante continúa siendo una consideración importante en pacientes con otras mutaciones accionables, así como en pacientes sin mutaciones identificadas (147).

En pacientes con mutaciones clásicas del EGFR, la adición de osimertinib adyuvante representa un estándar de cuidado. En un estudio aleatorizado en cerca de 680 pacientes con CPCNP completamente resecao y con mutaciones en EGFR, el osimertinib adyuvante administrado hasta la recurrencia o hasta 3 años demostró un beneficio en SLR y SG (SG a 5 años de 85 *versus* 73%, HR 0,49, 95% CI 0,33-0,73; P = 0,0004) (148). Pronto, los estudios NeoADAURA (NCT04351555), ADAURA-2 (NCT05120349) y TARGET (NCT05526755) definirán el rol adicional del osimertinib en otras poblaciones de interés. Recientemente, se presentó el análisis interino del estudio ALINA que comparó alectinib adyuvante por 2 años *versus* quimioterapia basada en platinos en pacientes con CPCNP resecao y rearrreglos ALK en estadios

IB (≥ 4 cm)-IIIA. Tras una mediana de seguimiento de 27 meses se evidenció un beneficio en SLR (NA *vs.* 41 meses; HR 0,24, IC 95% 0,13-0,43; $P < 0,001$). Los datos respecto a SG son inadecuados con solo 2,3% eventos reportados (149). Estos resultados representan una magnitud de beneficio similar a los alcanzados con osimertinib adyuvante en pacientes con mutaciones EGFR. Estudios adicionales como NAUTIKA (NCT04302025), ALNEO (NCT05015010), HORIZON-01 (NCT05170204) en el futuro aportarán datos respecto a la utilidad del alectinib perioperatorio y posterior a quimiorradiación definitiva.

En pacientes sin alteraciones a nivel de EGFR y ALK, la inmunoterapia adyuvante ha aportado beneficios en los desenlaces de supervivencia. En un estudio previamente reportado en 882 pacientes con CPCNP estadio II-III que fueron llevados a cirugía y posteriormente recibieron quimioterapia basada en platinos, la adición de atezolizumab adyuvante por 1 año resultó en un beneficio en SG (HR 0,71 en pacientes con marcación PD-L1 $\geq 1\%$ y 0,43 en aquellos con marcación $\geq 50\%$) (150). En los pacientes con PD-L1 $< 1\%$ hubo una tendencia hacia peor SG en el grupo de intervención que no alcanzó significancia estadística (HR 1,36, 95% CI 0,93-1,99). De acuerdo con estos resultados, la FDA (Food and Drug Administration) aprobó su uso como terapia adyuvante posterior a la ejecución de quimioterapia basada en platinos para CPCNP estadio II-III y marcación PD-L1 $\geq 1\%$. De manera diferencial la EMA (European Medicines Agency) y el Instituto Nacional de vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) aprobaron su uso restringido a pacientes con marcación PD-L1 $\geq 50\%$. En el estudio PEARLS/KEYNOTE-091, que incluyó 1,177 pacientes con CPCNP resecaado en estadios IB (T ≥ 4 cm) a IIIA (UICC/AJCC 7ª edición), la incorporación de pembrolizumab adyuvante mejoró la SLR comparado con placebo en el análisis por intención a tratar (54 *vs.* 42 meses; HR 0,76, IC 95% 0,63-0,91), con una tendencia no significativa en aquellos pacientes con PD-L1 $\geq 50\%$ (media no alcanzada en ambos grupos; HR 0,82) (151).

Como se mencionó anteriormente, el estudio KEYNOTE-671 demostró el beneficio de adicionar pembrolizumab de forma perioperatoria a la quimioterapia neoadyuvante impactando significativamente las tasas de rPM, rPC, y la SLR y SG (152,153). Posterior a completar la quimoinmunoterapia basada en platino/pembrolizumab por 4 ciclos y ser llevados a resección quirúrgica, los pacientes completaron 13 ciclos adicionales de pembrolizumab adyuvante cada 21 días. En la actualidad, la FDA ha aprobado el uso de Nivolumab neoadyuvante y pembrolizumab perioperatorio; sin embargo, ante la pleyade de ensayos clínicos más datos y aprobaciones regulatorias ocurrirán y permitirán el uso perioperatorio de otras moléculas (154).

- ◆ Se recomienda administrar quimioterapia adyuvante a pacientes con CPCNP estado IIB-II-IB y márgenes negativos (R0) en quienes no se consideró una estrategia de terapia perioperatoria con quimoinmunoterapia. En adición, se recomienda en pacientes con estadios IB (T2aN0) a IIA (T2bN0) con factores de riesgo adicionales (tamaño de componente invasivo > 2 cm, invasión vascular o linfática, compromiso de la pleura visceral, tumores pobremente diferenciados, resección en cuña, Nx).
- ◆ Se recomienda administrar osimertinib adyuvante a pacientes con CPCNP estado IB-IIIa o IIIB (T3N2) resecaado y márgenes negativos con mutaciones clásicas del EGFR (Ex19del, Ex21 L858R) posterior a completar la quimioterapia adyuvante o en quienes no son elegibles para recibir quimioterapia basada en platinos hasta por 3 años o progresión/toxicidad limitante.
- ◆ Se recomienda administrar atezolizumab o pembrolizumab a pacientes con CPCNP estado IIB-IIIb (T3N2) o IIA de alto riesgo y márgenes negativos con PD-L1 $\geq 1\%$ y sin mutaciones en el EGFR o rearrreglos ALK hasta por un año después de completar la quimioterapia adyuvante en pacientes sin contraindicaciones para recibir inmunoterapia. El beneficio de la adyuvancia con inmunoterapia en pacientes con PD-L1 $< 1\%$ es incierto.

- ◆ Se recomienda administrar alectinib adyuvante a pacientes con CPCNP ALK positivo estado IB (≥ 4 cm)-IIIA (UICC/AJCC séptima edición) resecaado con márgenes negativos hasta por 2 años o ante la evidencia de progresión o toxicidad limitante.

Discusión

La categorización de la información de acuerdo con ejes temáticos resultó una estrategia útil para determinar los puntos relevantes en el proceso completo de atención de un paciente con CPCNP en estado temprano o localmente avanzado. En dicho proceso, además, se evidenció la importancia de la construcción de un documento que recopila una visión multidisciplinaria, incluyendo la posición de diversas especialidades que coparticipan en el manejo activo de esta población. Los principales resultados fueron adaptados a la realidad local, extrapolando la información de múltiples estudios con el mejor nivel de evidencia, así como la revisión y extracción de la información derivada de estudios integrativos, GPC y documentos de consenso validados mundialmente. La discusión también resultó productiva para definir ejes temáticos relacionados con el diagnóstico y la estadificación reconociendo las dificultades propias del manejo de las muestras y resultados en el país. Las discusiones multidisciplinarias también resaltaron el manejo consensuado de los pacientes en la etapa perioperatoria al igual que en el acto quirúrgico. La totalidad de las recomendaciones están orientadas a mejorar el abordaje diagnóstico, terapéutico y el seguimiento de los pacientes con cáncer de pulmón.

Agradecimientos

Los autores agradecen el soporte proporcionado por ASOCOLTORAX y la Asociación Colombiana de Radioterapia Oncológica (ACRO).

Declaración de autoría

Todos los autores participaron en la discusión y selección de las quince preguntas orientadoras, también en el desarrollo de las sesiones sincrónicas de discusión e hicieron parte de la votación para validar el acuerdo de las recomendaciones generadas en las sesiones de discusión y las sugerencias finales. De igual forma, revisaron el manuscrito final y los algoritmos incluidos.

Financiación

Este estudio fue realizado gracias a la adjudicación de un estipendio sin restricción otorgado a ASOCOLTORAX por AstraZeneca.

Declaración de conflictos de interés

MSD: Merck Sharp and Dohme; BMS: Bristol-Myers Squibb; GSK: GlaxoSmithKline; ASCO: American Society of Clinical Oncology.
Anexo 1.

Autor	Consultoría/Advisory board	Honorarios como expositor/Viajes	Estipendios para investigación	Propiedad y stock de acciones
Andrés F. Cardona	Roche, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Novartis, Celldex, AstraZeneca, Astellas, Amgen, MSD, Merck Serono, Eisai, Janssen, BioNTech, Flatiron Health, Teva Pharma, BMS	Roche, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Novartis, AstraZeneca, Amgen, MSD, Merck Serono, Eisai, Janssen, BMS, Tecnofarma	Roche, Boehringer Ingelheim, Novartis, BMS, Abbvie, Celldex, Idylla, Termo Fisher, Illumina, Amgen, Eli Lilly, Guardant Health, Roche, Biocare, Foundation Medicine, AstraZeneca, Roche Diagnostics, Bayer, CCF	Fundación para la Investigación Clínica y Aplicada del Cáncer (FICMAC), Foundation Medicine, INQBox, Exelixis
Lucia Viola	MSD, BMS	MSD, BMS, Bayer, AstraZeneca, GSK, Sanofi		
Iván Bobadilla		Varian, Elekta, Rocol, AstraZeneca, BMS, Dr Reddy's		
Leonardo Rojas	Roche, Boehringer Ingelheim, Pfizer, AstraZeneca, Astellas, Amgen, MSD, Janssen, BMS	Bureau MSD, AstraZeneca, Takeda, Roche, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Astellas, Amgen, Janssen, BMS	Conquer Cancer Foundation - ASCO, AstraZeneca	
Jairo Zuluaga		BMS, MSD, AstraZeneca, Pfizer, Tecnofarma		
Stella Martínez	AstraZeneca, Medtronic, MSD, Janssen, Roche			
Alejandro Ruíz		Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, GSK, MSD, BMS, Pfizer, Janssen	Amgen, Roche, AstraZeneca	
Oscar Arrieta	Roche, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Novartis, AstraZeneca, Amgen, MSD, Janssen, BioNTech, BMS	Pfizer, Lilly, MSD, AstraZeneca, Amgen, BMS, Boehringer Ingelheim, Roche	AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Roche	
Luis García-Herreros		AstraZeneca, BMS	AstraZeneca	
Darwin Padilla	AstraZeneca, BMS	AstraZeneca		
Margarita Baldion		AstraZeneca, Amgen, MSD		
Diego Pardo	Johnson & Johnson	Johnson & Johnson, Medtronic, AstraZeneca, Roche		
Iván Bustillo		Amgen, Astellas, Roche, AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, MSD, Merck Serono, Novartis, Pfizer, Janssen, Sanofi, Johnson & Johnson		

Anexo 1. Declaración de conflictos de interés.

Referencias

- Gerstung M, Jolly C, Leshchiner I, Dentro SC, Gonzalez S, Rosebrock D, et al.; PCAWG Consortium. The evolutionary history of 2,658 cancers. *Nature*. 2020;578(7793):122-128. doi: 10.1038/s41586-019-1907-7.
- Martincoren I, Campbell PJ. Somatic mutation in cancer and normal cells. *Science*. 2015;349(6255):1483-9. doi: 10.1126/science.aab4082.
- ICGC/TCGA Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes Consortium. Pan-cancer analysis of whole genomes. *Nature*. 2020;578(7793):82-93. doi: 10.1038/s41586-020-1969-6.
- Jolly C, Van Loo P. Timing somatic events in the evolution of cancer. *Genome Biol*. 2018;19(1):95. doi: 10.1186/s13059-018-1476-3.
- ICGC/TCGA Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes Consortium. Pan-cancer analysis of whole genomes. *Nature*. 2020;578(7793):82-93. doi: 10.1038/s41586-020-1969-6.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
- WHO. [Internet]. WHO press release 263: Latest global cancer data. [Consultado 24 de octubre 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/cancer/PRGlobocanFinal.pdf>
- Cronin KA, Scott S, Firth AU, Sung H, Henley SJ, Sherman RL, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, part 1: National cancer statistics. *Cancer*. 2022;128(24):4251-4284. doi: 10.1002/cncr.34479.
- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789-1858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
- Pan American Health Organization. Health in the Americas+, 2017 Edition. Summary: Regional Outlook and Country Profiles. Washington, D.C.: PAHO; 2017.
- World Health Organization. [Internet] Cancer Today. Global Cancer Observatory. Published 2020. Accessed February 15, 2021. [Consultado 24 de octubre 2023]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>
- Pardo C, De Vries E, Buitrago L, Gamboa Ó. *Atlas de Mortalidad Por Cáncer En Colombia*. Cuarta Edición. Vol 1.; 2017. https://www.cancer.gov.co/ATLAS_de_Mortalidad_por_cancer_en_Colombia.pdf
- Piñeros M, Sierra MS, Forman D. Descriptive epidemiology of lung cancer and current status of tobacco control measures in Central and South America. *Cancer Epidemiol*. 2016;44:S90-S99. doi:10.1016/j.canep.2016.03.002
- Sierra MS, Soerjomataram I, Forman D. Etiology of lung cancer (C33-34) in Central and South America. In: *Cancer in Central and South America*. Int Agency Res Cancer. 2016;7:1-9.
- Hernández Vargas JA, Ramírez Barbosa PX, Valbuena-García AM, Acuña-Merchán LA, González-Díaz JA, Lopes G. National Cancer Information System Within the Framework of Health Insurance in Colombia: A Real-World Data Approach to Evaluate Access to Cancer Care. *JCO Glob Oncol*. 2021;(7):1329-1340. doi:10.1200/go.21.00155
- Cuenta de Alto Costo - Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto. Situación del cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia 2020. [internet] 2020. [Consultado 24 de octubre 2023]. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/site/publicaciones/situacion-del-cancer-en-la-poblacion-adulta-atendida-en-el-sgsss-de-colombia-2020/>
- Ministerio de Justicia y del Derecho – Observatorio de Drogas de Colombia. Estudio Nacional de Consumo de Sustancias Psicoactivas Colombia 2019. [Internet] 2019. [Consultado 24 de octubre 2023]. Disponible en: https://www.unodc.org/documents/colombia/2013/septiembre/Estudio_Nacional_Consumo_1996.pdf
- Rivera D esperanza, Niño AB. ABC de la ley antitabaco (ley 1335 de 2009). *Hechos & Acciones*. 2009;2(2):1-8.
- Alarcón M, Bruges R, Carvajal C, Vallejo C, Beltrán R. Características de los pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia. *Rev Colomb Cancerol*. 2011;17(2):642-647.
- Cardona AF, Mejía SA, Viola L, Chamorro DF, Rojas L, Ruiz-Patiño A, et al. Lung Cancer In Colombia. *J Thor Oncol*. 2022;17(8):953-960. doi: 10.1016/j.jtho.2022.02.015.
- Passiglia F, Bertolaccini L, Del Re M, Facchinetti F, Ferrara R, Franchina T, et al. Diagnosis and treatment of early and locally advanced non-small-cell lung cancer: The 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;148:102862.

22. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2014;383(9928):1561-71.
23. Li F, Chen Y, Wu J, Li C, Chen S, Zhu Z, Qin W, Liu M, Hu B, Liu S, Zhong W. The earlier, the better? A review of neoadjuvant immunotherapy in resectable non-small-cell lung cancer. *Chronic Dis Transl Med*. 2022;8(2):100-111.
24. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2014;383(9928):1561-71.
25. Li F, Chen Y, Wu J, Li C, Chen S, Zhu Z, Qin W, Liu M, Hu B, Liu S, Zhong W. The earlier, the better? A review of neoadjuvant immunotherapy in resectable non-small-cell lung cancer. *Chronic Dis Transl Med*. 2022;8(2):100-111.
26. Felip E, Rosell R, Maestre JA, Rodríguez-Paniagua JM, Morán T, Astudillo J, et al.; Spanish Lung Cancer Group. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(19):3138-45.
27. Sugarbaker DJ, Herndon J, Kohman LJ, Krasna MJ, Green MR. Results of cancer and leukemia group B protocol 8935. A multiinstitutional phase II trimodality trial for stage IIIA (N2) non-small-cell lung cancer. *Cancer and Leukemia Group B Thoracic Surgery Group. J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;109(3):473-83.
28. Kirn DH, Lynch TJ, Mentzer SJ, Lee TH, Strauss GM, Elias AD, Skarin AT, Sugarbaker DJ. Multimodality therapy of patients with stage IIIA, N2 non-small-cell lung cancer. Impact of preoperative chemotherapy on resectability and downstaging. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993;106(4):696-702.
29. Andre F, Grunenwald D, Pignon JP, Dujon A, Pujol JL, Brichon PY, Bouchet L, Quoix E, Westeel V, Le Chevalier T. Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications. *J Clin Oncol*. 2000;18(16):2981-9. doi: 10.1200/JCO.2000.18.16.2981.
30. Martini N, Kris MG, Flehinger BJ, Gralla RJ, Bains MS, Burt ME, et al. Preoperative chemotherapy for stage IIIa (N2) lung cancer: the Sloan Kettering experience with 136 patients. *Ann Thorac Surg*. 1993;55:1365-1374.
31. Blumenthal GM, Bunn PA Jr, Chافت JE, McCoach CE, Perez EA, Scagliotti GV, et al. Current Status and Future Perspectives on Neoadjuvant Therapy in Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2018;13(12):1818-1831.
32. Zhang X, Xu Q, Yu X, Huang M, Li S, Sheng L, et al. What Is Long-Term Survival and Which First-Line Immunotherapy Brings Long-Term Survival for Advanced Wild-Type Non-Small Cell Lung Cancer: A Network Meta-Analysis Based on Integrated Analysis. *Front Immunol*. 2022;13:764643.
33. Shen Z, Lu Y, Sui Y, Feng S, Feng J, Zhou J. Therapeutic Strategies for Resectable Stage-IIIa N2 Non-Small Cell Lung Cancer Patients: A Network Meta-Analysis. *Clin Med Insights Oncol*. 2022;16:11795549221109487.
34. Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, Vicente D, Planchard D, Paz-Ares L, et al. Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2022;40(12):1301-1311.
35. Liu J, Blake SJ, Yong MC, Harjunpää H, Ngiew SF, Takeda K, et al. Improved Efficacy of Neoadjuvant Compared to Adjuvant Immunotherapy to Eradicate Metastatic Disease. *Cancer Discov*. 2016;6(12):1382-1399.
36. Yi JS, Ready N, Healy P, Dumbauld C, Osborne R, Berry M, et al. Immune Activation in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy Plus Ipilimumab. *Clin Cancer Res*. 2017;23(24):7474-7482.
37. Hwang M, Canzoniero JV, Rosner S, Zhang G, White JR, Belcaid Z, et al. Peripheral blood immune cell dynamics reflect antitumor immune responses and predict clinical response to immunotherapy. *J Immunother Cancer*. 2022;10(6):e004688. doi: 10.1136/jitc-2022-004688.
38. Forde PM, Chافت JE, Pardoll DM. Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(9):e14.
39. Eberhardt WEE, De Ruyscher D, Weder W, Le Péchoux C, De Leyn P, Hoffmann H, et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2015;26:1573-88. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv187>.
40. National Comprehensive Cancer Network. [Internet]. Development and Update of Guidelines 2023. [Consultado 30 de Julio 2023] Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-process/development-and-update-of-guidelines>.
41. ESMO Guidelines Committee (GLC). [Internet]. ESMO Standard Operating Procedures (SOPs) for Consensus Conference (CC) recommendations. ESMO CC SOP Version 1.0.. [Consultado 20 de

Julio 2023]. Disponible en: <https://www.esmo.org/content/download/77792/1426729/1/ESMO-ConsensusConference-SOPs.pdf>.

42. National Lung Screening Trial Research Team; Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365(5):395-409. doi: 10.1056/NEJMoA1102873.
43. Osarogiagbon RU, Yang PC, Sequist LV. Expanding the Reach and Grasp of Lung Cancer Screening. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2023;43:e389958. doi: 10.1200/EDBK_389958.
44. Sands J, Tammemägi MC, Couraud S, Baldwin DR, Borondy-Kitts A, Yankelevitz D, et al. Lung Screening Benefits and Challenges: A Review of The Data and Outline for Implementation. *J Thorac Oncol*. 2021;16(1):37-53. doi: 10.1016/j.jtho.2020.10.127.
45. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med*. 2020;382(6):503-513. doi: 10.1056/NEJMoA1911793.
46. Romero D. NELSON updated. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020;17(4):197. doi: 10.1038/s41571-020-0342-x.
47. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, et al. NCCN Guidelines® Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2023. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023;21(4):340-350. doi: 10.6004/jnccn.2023.0020.
48. Wood DE, Kazerooni EA, Aberle D, Berman A, Brown LM, et al. NCCN Guidelines® Insights: Lung Cancer Screening, Version 1.2022. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(7):754-764. doi: 10.6004/jnccn.2022.0036.
49. Jonas DE, Reuland DS, Reddy SM. Screening for Lung Cancer With Low-Dose Computed Tomography: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021;325(10):971-987. doi:10.1001/jama.2021.0377
50. Field JK, Vulkan D, Davies MPA, Baldwin DR, Brain KE, Devaraj A, et al. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening: UKLS randomised trial results and international meta-analysis. *Lancet Reg Health Eur*. 2021;10:100179. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100179.
51. Pastorino U, Silva M, Sestini S, Sabia F, Boeri M, Cantarutti A, et al. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy. *Ann Oncol*. 2019;30(10):1672. doi: 10.1093/annonc/mdz169. Erratum for: *Ann Oncol*. 2019;30(7):1162-1169.
52. National Lung Screening Trial Research Team. Lung Cancer Incidence and Mortality with Extended Follow-up in the National Lung Screening Trial. *J Thorac Oncol*. 2019;14(10):1732-1742. doi: 10.1016/j.jtho.2019.05.044.
53. US Preventive Services Task Force. [Internet] Lung Cancer: Screening. Final Evidence Review [Consultado 25 de marzo 2023]. Disponible en: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/lung-cancer-screening>.
54. Tammemägi MC, Church TR, Hocking WG, Silvestri GA, Kvale PA, Riley TL, et al. Evaluation of the lung cancer risks at which to screen ever- and never-smokers: screening rules applied to the PLCO and NLST cohorts. *PLoS Med*. 2014;11(12):e1001764. doi: 10.1371/journal.pmed.1001764.
55. Hoffman RM, Atallah RP, Struble RD, Badgett RG. Lung Cancer Screening with Low-Dose CT: a Meta-Analysis. *J Gen Intern Med*. 2020;35(10):3015-3025. doi: 10.1007/s11606-020-05951-7.
56. Hunger T, Wanka-Pail E, Brix G, Griebel J. Lung Cancer Screening with Low-Dose CT in Smokers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(6):1040. doi: 10.3390/diagnostics11061040.
57. Bonney A, Malouf R, Marchal C, Manners D, Fong KM, Marshall HM, et al. Impact of low-dose computed tomography (LDCT) screening on lung cancer-related mortality. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;8(8):CD013829. doi: 10.1002/14651858.CD013829.pub2.
58. Armstrong C. Lung Cancer Screening Recommendations from the ACCP. *Am Fam Physician*. 2018;98(11):688-689.
59. Mazzone PJ, White CS, Kazerooni EA, Smith RA, Thomson CC. Proposed Quality Metrics for Lung Cancer Screening Programs: A National Lung Cancer Roundtable Project. *Chest*. 2021;160(1):368-378. doi: 10.1016/j.chest.2021.01.063.
60. Mazzone PJ, Silvestri GA, Souter LH, Caverly TJ, Kanne JP, Katki HA, Wiener RS, Detterbeck FC. Executive Summary: Screening for Lung Cancer: Chest Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021;160(5):1959-1980. doi: 10.1016/j.chest.2021.07.003.
61. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances

- Since 2015. *J Thorac Oncol.* 2022;17(3):362-387. doi: 10.1016/j.jtho.2021.11.003.
62. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol.* 2018;13(3):323-358. doi: 10.1016/j.jtho.2017.12.001.
 63. Hirsch FR, Wynes MW, Gandara DR, Bunn PA Jr. The tissue is the issue: personalized medicine for non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2010;16(20):4909-11. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2005.
 64. Mata DA, Harries L, Williams EA, Hiemenz MC, Decker B, Tse JY, et al. Method of Tissue Acquisition Affects Success of Comprehensive Genomic Profiling in Lung Cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2023;147(3):338-347. doi: 10.5858/arpa.2021-0313-OA.
 65. Penault-Llorca F, Kerr KM, Garrido P, Thunnissen E, Dequeker E, Normanno N, Patton SJ, et al. Expert opinion on NSCLC small specimen biomarker testing - Part 2: Analysis, reporting, and quality assessment. *Virchows Arch.* 2022;481(3):351-366. doi: 10.1007/s00428-022-03344-1.
 66. Penault-Llorca F, Kerr KM, Garrido P, Thunnissen E, Dequeker E, Normanno N, et al. Expert opinion on NSCLC small specimen biomarker testing - Part 1: Tissue collection and management. *Virchows Arch.* 2022;481(3):335-350. doi: 10.1007/s00428-022-03343-2.
 67. Dietel M, Bubendorf L, Dingemans AM, Doooms C, Elmberger G, García RC, et al. Diagnostic procedures for non-small-cell lung cancer (NSCLC): recommendations of the European Expert Group. *Thorax.* 2016;71(2):177-84. doi: 10.1136/thorax-jnl-2014-206677.
 68. Gan Q, Roy-Chowdhuri S. Small but powerful: the promising role of small specimens for biomarker testing. *J Am Soc Cytopathol.* 2020;9(5):450-460. doi: 10.1016/j.jasc.2020.05.001.
 69. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e142S-e165S. doi: 10.1378/chest.12-2353.
 70. Wang Memoli JS, Nietert PJ, Silvestri GA. Meta-analysis of guided bronchoscopy for the evaluation of the pulmonary nodule. *Chest.* 2012;142(2):385-393. doi: 10.1378/chest.11-1764.
 71. Fielding DI, Chia C, Nguyen P, Bashirzadeh F, Hundloe J, Brown IG, et al. Prospective randomised trial of endobronchial ultrasound-guide sheath versus computed tomography-guided percutaneous core biopsies for peripheral lung lesions. *Intern Med J.* 2012;42(8):894-900. doi: 10.1111/j.1445-5994.2011.02707.x.
 72. Shinagawa N. A review of existing and new methods of bronchoscopic diagnosis of lung cancer. *Respir Investig.* 2019;57(1):3-8. doi: 10.1016/j.resinv.2018.08.004.
 73. Fielding D, Kurimoto N. Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration for Diagnosis and Staging of Lung Cancer. *Clin Chest Med.* 2018;39(1):111-123. doi: 10.1016/j.ccm.2017.11.012.
 74. Sung S, Heymann JJ, Crapanzano JP, Moreira AL, Shu C, Bulman WA, et al. Lung cancer cytology and small biopsy specimens: diagnosis, predictive biomarker testing, acquisition, triage, and management. *J Am Soc Cytopathol.* 2020;9(5):332-345. doi: 10.1016/j.jasc.2020.04.014. Epub 2020 May 28.
 75. Gilbert CR, Wahidi MM, Yarmus LB, Roy-Chowdhuri S, Pastis NJ 2nd. Key Highlights for the College of American Pathology Statement on Collection and Handling of Thoracic Small Biopsy and Cytology Specimens for Ancillary Studies. *Chest.* 2020;158(6):2282-2284. doi: 10.1016/j.chest.2020.07.053.
 76. Roy-Chowdhuri S, Dacic S, Ghofrani M, Illei PB, Layfield LJ, Lee C, et al. Collection and Handling of Thoracic Small Biopsy and Cytology Specimens for Ancillary Studies: Guideline From the College of American Pathologists in Collaboration With the American College of Chest Physicians, Association for Molecular Pathology, American Society of Cytopathology, American Thoracic Society, Pulmonary Pathology Society, Papanicolaou Society of Cytopathology, Society of Interventional Radiology, and Society of Thoracic Radiology. *Arch Pathol Lab Med.* 2020;. doi: 10.5858/arpa.2020-0119-CP.
 77. Zhang HF, Zeng XT, Xing F, Fan N, Liao MY. The diagnostic accuracy of CT-guided percutaneous core needle biopsy and fine needle aspiration in pulmonary lesions: a meta-analysis. *Clin Radiol.* 2016;71(1):e1-10. doi: 10.1016/j.crad.2015.09.009.
 78. Kim L, Tsao MS. Tumour tissue sampling for lung cancer management in the era of personalised therapy: what is good enough for molecular testing? *Eur Respir J.* 2014;44(4):1011-22. doi: 10.1183/09031936.00197013.

79. Schneider F, Smith MA, Lane MC, Pantanowitz L, Dacic S, Ohori NP. Adequacy of core needle biopsy specimens and fine-needle aspirates for molecular testing of lung adenocarcinomas. *Am J Clin Pathol*. 2015;143(2):193-200. doi: 10.1309/AJCPMY8UI-7WSFSYY.
80. Travis WD, Dacic S, Wistuba I, Sholl L, Adusumilli P, Bubendorf L, et al. IASLC Multidisciplinary Recommendations for Pathologic Assessment of Lung Cancer Resection Specimens After Neoadjuvant Therapy. *J Thorac Oncol*. 2020;15(5):709-740. doi: 10.1016/j.jtho.2020.01.005.
81. Evison M, Crosbie P, Navani N, Callister M, Rintoul RC, Baldwin D, et al. How should performance in EBUS mediastinal staging in lung cancer be measured? *Br J Cancer*. 2016;115(8):e9. doi: 10.1038/bjc.2016.253.
82. Um SW, Kim HK, Jung SH, Han J, Lee KJ, Park HY, et al. Endobronchial ultrasound versus mediastinoscopy for mediastinal nodal staging of non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10(2):331-7. doi: 10.1097/JTO.0000000000000388.
83. Nardecchia E, Cattoni M, Dominioni L. Endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration for mediastinal staging of non-small cell lung cancer: variability of results and perspectives. *J Thorac Dis*. 2017;9(Suppl 5):S418-S424. doi: 10.21037/jtd.2017.04.12.
84. Liu X, Yang K, Guo W, Ye M, Liu S. Mediastinal Nodal Staging Performance of Combined Endobronchial and Esophageal Endosonography in Lung Cancer Cases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Surg*. 2022;9:890993. doi: 10.3389/fsurg.2022.890993.
85. Sanz-Santos J, Almagro P, Malik K, Martinez-Cambor P, Caro C, Rami-Porta R. Confirmatory Mediastinoscopy after Negative Endobronchial Ultrasound-guided Transbronchial Needle Aspiration for Mediastinal Staging of Lung Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2022;19(9):1581-1590. doi: 10.1513/AnnalsATS.202111-1302OC.
86. Gunawan A, Manuel L, Fong LS, Bassin L. In patients with lung cancer is combined endobronchial ultrasound and endoscopic ultrasound superior to conventional mediastinoscopy in staging the mediastinum? *Ann Med Surg (Lond)*. 2021;71:102953. doi: 10.1016/j.amsu.2021.102953.
87. Yu Lee-Mateus A, Garcia-Saucedo JC, Abia-Trujillo D, Labarca G, Patel NM, Pascual JM, et al. Comparing diagnostic sensitivity of different needle sizes for lymph nodes suspected of lung cancer in endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration: Systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J*. 2021;15(12):1328-1336. doi: 10.1111/crj.13436.
88. Eapen GA, Shah AM, Lei X, Jimenez CA, Morice RC, Yarmus L, et al.; American College of Chest Physicians Quality Improvement Registry, Education, and Evaluation (AQuIRE) Participants. Complications, consequences, and practice patterns of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: Results of the AQuIRE registry. *Chest*. 2013;143(4):1044-1053. doi: 10.1378/chest.12-0350.
89. Leong P, Deshpande S, Irving LB, Bardin PG, Farmer MW, Jennings BR, et al. Endoscopic ultrasound fine-needle aspiration by experienced pulmonologists: a cumsum analysis. *Eur Respir J*. 2017;50(5):1701102. doi: 10.1183/13993003.01102-2017.
90. Steinfort DP, Siva S, Leong TL, Rose M, Herath D, Antippa P, et al. Systematic Endobronchial Ultrasound-guided Mediastinal Staging Versus Positron Emission Tomography for Comprehensive Mediastinal Staging in NSCLC Before Radical Radiotherapy of Non-small Cell Lung Cancer: A Pilot Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(8):e2488. doi: 10.1097/MD.0000000000002488.
91. Cole AJ, Hardcastle N, Turgeon GA, Thomas R, Irving LB, Jennings BR, et al. Systematic endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration improves radiotherapy planning in non-small cell lung cancer. *ERJ Open Res*. 2019;5(3):00004-2019. doi: 10.1183/23120541.00004-2019.
92. Ost DE, Niu J, Zhao H, Grosu HB, Giordano SH. Quality Gaps and Comparative Effectiveness in Lung Cancer Staging and Diagnosis. *Chest*. 2020;157(5):1322-1345. doi: 10.1016/j.chest.2019.09.025.
93. Evison M, Crosbie P, Martin J, Shah R, Doran H, Borrill Z, et al. EBUS-guided mediastinal lung cancer staging: monitoring of quality standards improves performance. *Thorax*. 2016;71(8):762-3. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-206985.
94. Steinfort DP, Evison M, Witt A, Tsaknis G, Kheir F, Manners D, et al.; WABIP Taskforce on Quality Indicators in EBUS Bronchoscopy. Proposed quality indicators and recommended standard reporting items in performance of EBUS bronchoscopy: An official World Association for Bronchology and Interventional Pulmonology Expert Panel consensus statement. *Respirology*. 2023;28(8):722-743. doi: 10.1111/resp.14549.
95. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: diagnosis and manage-

- ment of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(Suppl 5):e211S–e250S.
96. Lung Cancer Clinical Expert Group. Endobronchial ultrasound service specifications. <https://www.roycastle.org/app/uploads/2020/12/Appendices-1-4-EBUS-service-specification-final-to-NHSE.pdf>116.
 97. De Leyn P, Doooms C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Rami-Porta R, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;45(5):787-98. doi: 10.1093/ejcts/ezu028.
 98. Turna A, Melek H, Kara HV, Kılıç B, Erşen E, Kaynak K. Validity of the updated European Society of Thoracic Surgeons staging guideline in lung cancer patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;155(2):789-795. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.09.090.
 99. Doooms C, Vansteenkiste J. Prognostic value of fluorodeoxyglucose uptake in non-small cell lung cancer: time for standardization and validation. *J Thorac Oncol*. 2010;5(5):583-4. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181d95cc8.
 100. De Leyn P, Stroobants S, De Wever W, Lerut T, Coosemans W, Decker G, et al. Prospective comparative study of integrated positron emission tomography-computed tomography scan compared with remediastinoscopy in the assessment of residual mediastinal lymph node disease after induction chemotherapy for mediastinoscopy-proven stage IIIA-N2 Non-small-cell lung cancer: a Leuven Lung Cancer Group Study. *J Clin Oncol*. 2006;24(21):3333-9. doi: 10.1200/JCO.2006.05.6341.
 101. Cerfolio RJ, Bryant AS, Ojha B. Restaging patients with N2 (stage IIIa) non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: a prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131(6):1229-35. doi: 10.1016/j.jtcvs.2005.08.070.
 102. Jiang L, Huang W, Liu J, Harris K, Yarmus L, Shao W, et al.; AME Lung Cancer Collaborative Group. Endosonography with lymph node sampling for restaging the mediastinum in lung cancer: A systematic review and pooled data analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;159(3):1099-1108.e5. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.07.095.
 103. Chang YL, Wu CT, Lin SC, Hsiao CF, Jou YS, Lee YC. Clonality and prognostic implications of p53 and epidermal growth factor receptor somatic aberrations in multiple primary lung cancers. *Clin Cancer Res*. 2007;13(1):52-8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1743.
 104. Dijkman BG, Schuurbiens OC, Vriens D, Looijen-Salamon M, Bussink J, Timmer-Bonte JN, et al. The role of (18)F-FDG PET in the differentiation between lung metastases and synchronous second primary lung tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(11):2037-47. doi: 10.1007/s00259-010-1505-2.
 105. Arai J, Tsuchiya T, Oikawa M, Mochinaga K, Hayashi T, Yoshiura K, et al. Clinical and molecular analysis of synchronous double lung cancers. *Lung Cancer*. 2012 Aug;77(2):281-7. doi: 10.1016/j.lungcan.2012.04.003.
 106. Detterbeck FC, Franklin WA, Nicholson AG, Girard N, Arenberg DA, Travis WD, et al.; IASLC Staging and Prognostic Factors Committee; Advisory Boards; Multiple Pulmonary Sites Workgroup. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Background Data and Proposed Criteria to Distinguish Separate Primary Lung Cancers from Metastatic Foci in Patients with Two Lung Tumors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016 ;11(5):651-665. doi: 10.1016/j.jtho.2016.01.025.
 107. Wu C, Zhao C, Yang Y, He Y, Hou L, Li X, et al. High Discrepancy of Driver Mutations in Patients with NSCLC and Synchronous Multiple Lung Ground-Glass Nodules. *J Thorac Oncol*. 2015 ;10(5):778-783. doi: 10.1097/JTO.0000000000000487.
 108. Detterbeck FC, Marom EM, Arenberg DA, Franklin WA, Nicholson AG, Travis WD, et al.; IASLC Staging and Prognostic Factors Committee; Advisory Boards; Multiple Pulmonary Sites Workgroup. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Background Data and Proposals for the Application of TNM Staging Rules to Lung Cancer Presenting as Multiple Nodules with Ground Glass or Lepidic Features or a Pneumonic Type of Involvement in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification. *J Thorac Oncol*. 2016;11(5):666-680. doi: 10.1016/j.jtho.2015.12.113.
 109. Marinelli D, Gallina FT, Pannunzio S, Di Civita MA, Torchia A, Giusti R, et al. Surgical and survival outcomes with perioperative or neoadjuvant immune-checkpoint inhibitors combined with platinum-based chemotherapy in resectable NSCLC: A systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2023;192:104190. doi: 10.1016/j.critrevonc.2023.104190.
 110. Chen Y, Qin J, Wu Y, Lin Q, Wang J, Zhang W, et al. Does major pathological response after neoadjuvant Immunotherapy in resectable nonsmall-cell lung cancers predict prognosis? A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2023;109(9):2794-2807. doi: 10.1097/JS9.0000000000000496.

111. Wu Y, Verma V, Gay CM, Chen Y, Liang F, et al. Neoadjuvant immunotherapy for advanced, resectable non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer*. 2023;129(13):1969-1985. doi: 10.1002/cncr.34755.
112. Jiang J, Wang Y, Gao Y, Sugimura H, Minervini F, Uchino J, et al. Neoadjuvant immunotherapy or chemoimmunotherapy in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res*. 2022;11(2):277-294. doi: 10.21037/tlcr-22-75.
113. Travis WD, Dacic S, Sholl LM, Wistuba II. Pathologic Assessment of Lung Squamous Cell Carcinoma After Neoadjuvant Immunotherapy. *J Thorac Oncol*. 2021;16(1):e9-e10. doi: 10.1016/j.jtho.2020.11.009.
114. Weissferdt A, Pataer A, Swisher SG, Heymach JV, Gibbons DL, Cascone T, et al. Controversies and challenges in the pathologic examination of lung resection specimens after neoadjuvant treatment. *Lung Cancer*. 2021;154:76-83. doi: 10.1016/j.lungcan.2021.02.014.
115. Pataer A, Weissferdt A, Vaporciyan AA, Correa AM, Sepesi B, Wistuba II, et al. Evaluation of Pathologic Response in Lymph Nodes of Patients With Lung Cancer Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. *J Thorac Oncol*. 2021;16(8):1289-1297. doi: 10.1016/j.jtho.2021.03.029.
116. Weissferdt A, Pataer A, Vaporciyan AA, Correa AM, Sepesi B, Moran CA, et al. Agreement on Major Pathological Response in NSCLC Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. *Clin Lung Cancer*. 2020;21(4):341-348. doi: 10.1016/j.clcc.2019.11.003.
117. Predina JD, Keating J, Patel N, Nims S, Singhal S. Clinical implications of positive margins following non-small cell lung cancer surgery. *J Surg Oncol*. 2016;113(3):264-9. doi: 10.1002/jso.24130.
118. Owen RM, Force SD, Gal AA, Feingold PL, Pickens A, Miller DL, et al. Routine intraoperative frozen section analysis of bronchial margins is of limited utility in lung cancer resection. *Ann Thorac Surg*. 2013;95(6):1859-65; discussion 1865-6. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.12.016.
119. Hancock JG, Rosen JE, Antonicelli A, Moreno A, Kim AW, Detterbeck FC, et al. Impact of adjuvant treatment for microscopic residual disease after non-small cell lung cancer surgery. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(2):406-13. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.09.033.
120. Feizi I, Sokouti M, Golzari SE, Gojazed M, Farahnak MR, Hashemzadeh S, et al. Determination of safe margin in the surgical pathologic specimens of non-small cell carcinoma of the lung. *Pneumologia*. 2013;62(1):16-8.
121. Cavalheri V, Granger C. Preoperative exercise training for patients with non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6(6):CD012020. doi: 10.1002/14651858.CD012020.pub2.
122. Athanassiadi K, Magouliotis D, Chatzimichali E, Liverakou E, Katsandri A, Kalomenidis I, et al. Prehabilitation in lung cancer surgery: A review and meta-analysis of RCT studies. *Eur Resp J*. 2023;62:PA3773; DOI: 10.1183/13993003.congress-2023.PA3773
123. Voorn MJJ, Driessen EJM, Reinders RJEF, van Kampen-van den Boogaart VEM, Bongers BC, Janssen-Heijnen MLG. Effects of exercise prehabilitation and/or rehabilitation on health-related quality of life and fatigue in patients with non-small cell lung cancer undergoing surgery: A systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2023;49(10):106909. doi: 10.1016/j.ejso.2023.04.008.
124. Goldsmith I, Chesterfield-Thomas G, Toghiani H. Pre-treatment optimization with pulmonary rehabilitation in lung cancer: Making the inoperable patients operable. *EClinicalMedicine*. 2020;31:100663. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100663.
125. Burnett C, Bestall JC, Burke S, Morgan E, Murray RL, Greenwood-Wilson S, et al. Prehabilitation and Rehabilitation for Patients with Lung Cancer: A Review of Where we are Today. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2022;34(11):724-732. doi: 10.1016/j.clon.2022.08.028.
126. Stout NL, Santa Mina D, Lyons KD, Robb K, Silver JK. A systematic review of rehabilitation and exercise recommendations in oncology guidelines. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(2):149-175. doi: 10.3322/caac.21639.
127. Videtic GMM, Donington J, Giuliani M, Heinzerling J, Karas TZ, Kelsey CR, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: Executive Summary of an AS-TRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2017;7(5):295-301. doi: 10.1016/j.prro.2017.04.014.
128. Schneider BJ, Daly ME, Kennedy EB, Antonoff MB, Broderick S, Feldman J, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36(7):710-719. doi: 10.1200/JCO.2017.74.9671.

129. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e278S-e313S. doi: 10.1378/chest.12-2359.
130. Guckenberger M, Andratschke N, Dieckmann K, Hoogeman MS, Hoyer M, Hurkmans C, et al. ESTRO ACROP consensus guideline on implementation and practice of stereotactic body radiotherapy for peripherally located early stage non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol*. 2017;124(1):11-17. doi: 10.1016/j.radonc.2017.05.012.
131. Tandberg DJ, Tong BC, Ackerson BG, Kelsey CR. Surgery versus stereotactic body radiation therapy for stage I non-small cell lung cancer: A comprehensive review. *Cancer*. 2018;124(4):667-678. doi: 10.1002/cncr.31196.
132. Levy A, Mercier O, Le Péchoux C. Indications and Parameters Around Postoperative Radiation Therapy for Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2022;40(6):556-566. doi: 10.1200/JCO.21.01774.
133. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2014;383(9928):1561-71. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62159-5.
134. Le Péchoux C, Mercier O, Belemsagha D. Role of adjuvant radiotherapy in completely resected non-small-cell lung cancer. *EJC*. 2013;Suppl 11:123-130.
135. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet*. 1998;352(9124):257-63.
136. Burdett S, Rydzewska L, Tierney J, Fisher D, Parmar MK, Arriagada R, Pignon JP, Le Pechoux C; PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10(10):CD002142. doi: 10.1002/14651858.CD002142.pub4.
137. Chien JC, Hu YC, Tsai YJ, Chien YT, Feng IJ, Shiue YL. Predictive Value of Clinicopathological Factors to Guide Post-Operative Radiotherapy in Completely Resected pN2-Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(19):3095. doi: 10.3390/diagnostics13193095.
138. Kim BH, Kim JS, Kim HJ. Exploring the past, present, and future of postoperative radiotherapy for N2 stage non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol J*. 2023;41(3):144-153. doi: 10.3857/roj.2023.00430.
139. Robinson CG, Patel AP, Bradley JD, DeWees T, Waqar SN, Morgensztern D, et al. Postoperative radiotherapy for pathologic N2 non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: a review of the National Cancer Data Base. *J Clin Oncol*. 2015;33(8):870-6. doi: 10.1200/JCO.2014.58.5380.
140. Mikell JL, Gillespie TW, Hall WA, Nickleach DC, Liu Y, Lipscomb J, et al. Postoperative radiotherapy is associated with better survival in non-small cell lung cancer with involved N2 lymph nodes: results of an analysis of the National Cancer Data Base. *J Thorac Oncol*. 2015;10(3):462-71. doi: 10.1097/JTO.0000000000000411.
141. Hui Z, Men Y, Hu C, Kang J, Sun X, Bi N, et al. Effect of Postoperative Radiotherapy for Patients With pIIIA-N2 Non-Small Cell Lung Cancer After Complete Resection and Adjuvant Chemotherapy: The Phase 3 PORT-C Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(8):1178-1185. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.
142. Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F, Lerouge D, Antoni D, Lameze B, et al. Postoperative radiotherapy versus no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022 Jan;23(1):104-114. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00606-9. . Erratum in: *Lancet Oncol*. 2022;23(7):e319.
143. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3552. doi: 10.1200/JCO.2007.13.9030.
144. Kenmotsu H, Yamamoto N, Misumi T, Yoh K, Saito H, Sugawara S, et al. Five-Year Overall Survival Analysis of the JIPANG Study: Pemetrexed or Vinorelbine Plus Cisplatin for Resected Stage II-IIA Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2023;41(34):5242. doi: 10.1200/JCO.23.00179.
145. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol*. 2007;18(2):317. doi: 10.1093/annonc/mdl377.
146. Belani CP, Ramalingam S, Perry MC, LaRocca RV, Rinaldi D, Gable PS, et al. Randomized, phase III study of weekly paclitaxel in combination with carboplatin versus standard every-3-weeks administra-

- tion of carboplatin and paclitaxel for patients with previously untreated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(3):468. doi: 10.1200/JCO.2007.13.1912.
147. Wu YL, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem K, et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(18):1711. doi: 10.1056/NEJMoa2027071.
 148. Tsuboi M, Herbst RS, John T, Kato T, Majem M, Grohé C, et al. Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR-Mutated NSCLC. *N Engl J Med.* 2023;389(2):137. doi: 10.1056/NEJMoa2304594.
 149. Solomon B, Ahn JS, Dziadziuszko R, Barlesi F, Nishio M, Lee DH, et al. Alina: efficacy and safety of adjuvant alectinib versus chemotherapy in patients with early-stage ALK+ NSCLC. LBA2. ESMO Congress. 2023.
 150. Felip E, Altorki N, Zhou C, Vallières E, Martínez-Martí A, Rittmeyer A, et al. Overall survival with adjuvant atezolizumab after chemotherapy in resected stage II-IIIa non-small-cell lung cancer (IM-power010): a randomised, multicentre, open-label, phase III trial. *Ann Oncol.* 2023;34(10):907. doi: 10.1016/j.annonc.2023.07.001.
 151. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, Dafni U, Oselin K, Havel L, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(10):1274. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00518-6.
 152. Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee SH, Gao S, et al. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2023;389(6):491. doi: 10.1056/NEJMoa2302983.
 153. Spicer JD, Gao S, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee SH, et al. Overall Survival in the KEYNOTE-671 Study of Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage NSCLC. LBA56. ESMO Congress. 2023.
 154. Yasuhiro Tsutani, Kentaro Imai, Hiroyuki Ito, Takahiro Mimae, Yoshihiro Miyata, Norihiko Ikeda, et al. Adjuvant chemotherapy for pathological stage I non-small cell lung cancer with high-risk factors for recurrence: A multicenter study. Abstract 8500. ASCO Annual Meeting. 2019.

DE LA ACADEMIA

Introducción

Gabriel Carrasquilla Gutiérrez.¹

1. Presidente de la Academia Nacional de Medicina.

En este número de la revista MEDICINA, la Academia presenta una síntesis de los foros realizados en agosto “Competencias del Médico General en Colombia” y en septiembre “Inteligencia Artificial (IA) en Medicina” que han tenido gran impacto.

Los foros que realiza la Academia Nacional de Medicina están orientados a hacer debates amplios, técnicos y transparentes con expertos y con profesionales que han estudiado los diferentes temas de interés para el país que de los análisis y discusiones salgan recomendaciones que la Academia haga a las instancias correspondientes.

Hoy presentamos la síntesis de dos foros realizados en el segundo semestre de 2023, el foro **Competencias del Médico General**, que tuvo la participación de decanos de facultades de Medicina, de secretarios de salud, organizaciones aseguradoras del régimen subsidiado y de asociaciones de médicos generales, además de las Academias de medicina de Perú y Venezuela. Se analizaron las dificultades que enfrentan los médicos recién egresados y que limitan su capacidad resolutoria, que no solamente depende de la formación que haya tenido el médico, sino del talento humano que lo acompaña, de la infraestructura, la tecnología disponible y los incentivos con los que pueda contar en lugares apartados. Estas recomendaciones y discusiones deben ser llevadas a la práctica no solamente por el sector académico y las facultades de medicina, sino también el sistema de salud.

Por otro lado, en el foro Inteligencia Artificial(IA) y Medicina, se hicieron presentaciones incluyendo una conferencia técnica sobre lo que es, la utilidad y las aplicaciones de la IA, la perspectiva desde la educación, la investigación y la ética. La IA, es una herramienta que contribuye a una mejor práctica médica, pero que no reemplaza en ningún caso la relación del médico-paciente. La IA es muy útil para realizar

un mejor diagnóstico, prescribir el tratamiento más indicado, mejorar la capacidad para solucionar el problema, pero nunca va a reemplazar la entrevista del médico con el paciente para hacer su historia clínica, el examen físico y sobre todo la dimensión humana de la relación médico-paciente.

Correspondencia:
presidencia@
anmdocolombia.org.co

DE LA ACADEMIA

Foro: Posición de la Academia Nacional de Medicina sobre las competencias del médico general en Colombia



A continuación se presentan algunas consideraciones relacionadas con aspectos referentes a las deficiencias del sistema de salud, la capacidad resolutoria y la formación médica; además se plantean unas conclusiones generales.

Deficiencias del sistema de salud

El sistema de seguridad social actual en Colombia, vigente durante los últimos 30 años, ha demostrado limitaciones en la prestación de servicios de salud de calidad. Este sistema se ha centrado en la medicina de enfermedades y diagnósticos, a menudo vinculados al sistema de seguros y enfocado en los costos, más que en la atención integral de la persona. Sin embargo, existe una oportunidad de cambio significativa al involucrar a múltiples actores, incluyendo instituciones de educación superior públicas y privadas, sociedades científicas, asociaciones gremiales, la Academia Nacional de Medicina, junto con los ministerios de salud y educación.

De igual forma, en el país se observa una deficiencia en la prestación de servicios en regiones remotas, con problemas de acceso, oportunidad y calidad, debido a la falta de médicos generales y especialistas. En algunas regiones apartadas del país, por ejemplo Caquetá, Chocó, la disponibilidad de servicios de salud es muy limitada, es por esto que se hace necesario promover la reglamentación y el cumplimiento de condiciones adecuadas para estimular la presencia de los médicos generales en las regiones, incluyendo salario, descanso, elementos para laborar y calidad de vida, muchas de las cuales se esbozan en la Ley Estatutaria 1751 de 2015; es importante recordar que la reglamentación de esta ley permitirá que los médicos generales cuenten con la capacidad para realizar diversos procedimientos, puesto que las restricciones normativas limitan su práctica, en parte para controlar los costos del sistema.

Correspondencia:
presidencia@
anmdocolombia.org.co

A pesar de que el 80% de los problemas de salud podrían ser atendidos por médicos generales, la resolutivez en este nivel es solo de aproximadamente el 30%; esta situación, sumada a que Colombia presenta una desproporción significativa entre la cantidad de médicos generales y médicos especialistas, hace que la resolutivez del sistema se haya volcado en estos últimos. Para abordar dicha problemática, es necesaria la coordinación interinstitucional entre el Ministerio de Salud y el Ministerio de Educación, los empleadores, los aseguradores y las facultades de medicina; además, se necesita una mayor integración entre el sistema de salud, el sistema social y el sistema educativo, ya que actualmente existe desarticulación entre los diferentes entes.

En este contexto, es importante discutir y buscar soluciones que aborden los problemas sistémicos de la salud en Colombia. Es necesario un cambio significativo que involucre a múltiples actores y considere modificaciones en la contratación, las relaciones entre instituciones académicas, hospitales y territorios, así como cambios financieros. La colaboración y la continuidad en la búsqueda de soluciones, son esenciales para mejorar la atención médica en el país.

Capacidad resolutivez

La Ley Estatutaria 1751 de 2015 plantea la necesidad de garantizar la autonomía profesional de los médicos para tomar decisiones en el manejo de pacientes, pero desafortunadamente esta legislación no ha sido reglamentada. Al recordar el triángulo de atención, se menciona que la capacidad resolutivez del primer nivel debería estar alrededor del 80%, en el segundo nivel un 15% y del tercer nivel 5%; sin embargo, se comenta que actualmente el triángulo se ha invertido, ubicando los tres niveles en 30%, 40%, 30% respectivamente; es por esto que se resalta la importancia de recomponer la situación, lo cual representa un desafío, pues desarrollar ese primer nivel requiere replantear la relación generalistas - especialistas que hay en el país.

El médico general desempeña un papel fundamental como la puerta de entrada al sistema de salud,

especialmente en el primer nivel de atención y la atención primaria en salud. Sin embargo, en la actualidad, su ejercicio no responde de manera adecuada a los problemas de baja complejidad, como se esperaba. Esto se debe a las limitaciones impuestas, tanto por el marco asegurador que restringe las acciones de los médicos en función de los posibles gastos que se generan, como por la normatividad existente. Así mismo, se menciona que el sistema posiblemente es muy ambicioso y no se ajusta a las necesidades y particularidades del país; además, los diferentes actos administrativos producto de la normatividad del Sistema Obligatorio de Garantía de Calidad de la Atención de Salud (SOGCS), restringen el ejercicio de los profesionales, lo que a su vez afecta la prestación de un servicio de calidad a la población. No obstante, es importante destacar que la capacidad resolutivez no depende únicamente del médico, sino también de la disponibilidad de recursos físicos, técnicos y de otros profesionales de la salud. Por lo tanto, no se puede esperar un desempeño destacado de los médicos teniendo en cuenta las limitaciones en los escenarios de aprendizaje y las restricciones en el ejercicio profesional.

Por otro lado, la pérdida de capacidad resolutivez se puede atribuir en parte a factores relacionados con cambios en la educación y la práctica médica, en el contexto de las reformas planteadas en las leyes 30 de 1992 y 100 de 1993. Los profesionales de la salud se enfrentan a realidades que dificultan su ejercicio, incluyendo la falta de suministros, equipos y dotaciones adecuadas, además de deficientes formas de contratación, ya que una gran cantidad de profesionales se encuentran vinculados bajo contratos de prestación de servicios, en donde ha habido un deterioro gradual en los salarios de los médicos generales en los últimos 30 años. Todo lo anterior afecta la dignidad profesional y la atención a la salud de la población, puesto que si los profesionales no tienen motivación e incentivos adecuados, su ejercicio se verá afectado.

De igual forma es esencial promover la formación de nuevos especialistas para abordar la creciente demanda, considerando un enfoque preventivo, donde el médico general desempeñe un papel esen-

cial en el primer nivel de atención y en la atención primaria, pues, aunque haya una gran demanda de especialistas en el país, también se debe fortalecer la capacidad de los médicos generales y generalistas, dando respuesta oportuna a los problemas de salud que se presentan en la población. En concordancia con lo anterior, se resalta la necesidad de realizar procesos de diálogo con la comunidad, pues actualmente a través de sus exigencias constantes de tener consultas directamente con especialistas, han reforzado la idea generalizada de la baja resolutivez de los médicos generales.

Formación médica

La Ley 30 de 1992 ha resultado en un aumento de programas de formación sin suficientes controles, lo que ha llevado a una disminución de la calidad educativa. La formación de médicos generales en Colombia busca producir profesionales competentes y comprometidos en la atención de la salud, pero enfrenta desafíos en términos de distribución, actualización y calidad de la formación.

La educación basada en competencias ha impactado en las demandas de la sociedad y las regulaciones, lo que afecta la calidad de la formación y la prestación de servicios, teniendo en cuenta que el enfoque de la educación se fundamenta en un modelo basado en el tiempo de práctica más no en el alcance de unas metas de aprendizaje. La Ley 100 de 1993 planteó al mercado como ente regulador, lo que ha influido en la relación entre la docencia y los servicios de salud, y en algunos casos ha conducido al cierre de instituciones universitarias.

Otro de los problemas identificados es que los profesionales de la salud que se forman no regresan a sus lugares de origen, es por esto que se sugiere formar profesionales en sus propias regiones, lo que permite desarrollar una visión territorial en universidades que ya están establecidas y acreditadas; sin embargo, es crucial establecer incentivos para promover la redistribución del talento médico, considerando condiciones adecuadas, garantizando a los médicos estabilidad laboral, atención a sus necesidades familiares, acceso a educación de

calidad para sus hijos, atención médica y seguridad personal, generando condiciones similares a las de las grandes ciudades.

Además, se destaca la importancia de que los profesionales de la salud tengan formación en las patologías de los diferentes territorios, como por ejemplo la medicina tropical, teniendo en cuenta el perfil epidemiológico del país. De igual forma, se menciona la necesidad de una educación y formación más territorializada, así como la importancia de que las universidades, las instituciones de salud y las instituciones formadoras trabajen de manera conjunta para establecer redes integrales e integradas de atención en el primer nivel y en la atención primaria, con capacidad resolutivez.

En relación con los currículos, se destaca la importancia de formar ciudadanos críticos, activos y comprometidos, en lugar de centrarse únicamente en obtener buenas calificaciones. Se menciona la falta de interés en el proceso educativo y la necesidad de que los médicos generales sean autónomos, éticos y comprometidos con la atención integral, la comunicación efectiva y la defensa de los derechos del paciente. Es esencial que la formación de médicos incluya aspectos de liderazgo, ética y responsabilidad, así como la evaluación de resultados de aprendizaje específicos en contextos tanto clínicos como no clínicos. La meta es formar ciudadanos íntegros con conciencia social.

Se propone formar a los futuros médicos generales para que puedan contribuir a la salud de las personas, sin necesidad de especializarse obligatoriamente. La formación busca desarrollar médicos altamente competentes y resolutivos, enfocándose en la prevención de enfermedades y la promoción de la salud, lo cual requiere una comprensión de la salud poblacional, la gerencia hospitalaria, la tecnología y la inteligencia artificial; además es fundamental la formación en humanización en la atención médica.

Se enfatiza en la importancia de establecer resultados de aprendizaje coherentes con las tendencias de la educación médica y los estándares nacionales e internacionales. También se destaca la necesi-

dad de superar el enfoque de la formación médica basado solamente en el tiempo de duración de las rotaciones; es fundamental basarse en el logro de resultados de aprendizaje. Además es importante investigar en pedagogía médica, estrategias de aprendizaje, sistemas de evaluación, en todos los escenarios de aprendizaje. La exposición a rutas integrales de atención debe diversificarse, ofreciendo oportunidades de exposición comunitaria temprana en varios escenarios de práctica y no solo los hospitalarios.

De igual forma, la relación entre las universidades y los hospitales ha evolucionado de ser una de estudio y trabajo a convertirse en una de tipo económico, especialmente referente a los montos que se exigen para las rotaciones de los estudiantes de pre y posgrado; esto desplaza la importancia y responsabilidad formativa que tiene el escenario de práctica en los diferentes niveles, siendo este un aspecto fundamental en el desarrollo de competencias y habilidades por parte de los médicos.

Finalmente, se destaca la necesidad de establecer la corresponsabilidad en la formación del personal de salud, que involucre tanto a los entes formadores como a los entes prestadores de servicios en los centros de prácticas formativas, basados en los convenios de relación docencia-servicio, puesto que la formación debe ser el producto de un esfuerzo conjunto entre las facultades de medicina y los servicios de salud en los centros de prácticas formativas.

Conclusiones generales

La problemática actual en la formación y el ejercicio de los médicos generales es compleja y requiere un enfoque integral que involucre a todos los actores relevantes. No se trata únicamente de cuestiones de salud, sino que también se entrelaza con la educación y otros aspectos como la organización social. La distribución de médicos generales es un tema que necesita soluciones efectivas.

Para abordar este problema, el gobierno, a través de los ministerios de salud y educación, junto con las academias y las sociedades científicas, debe implementar medidas concretas. Esto puede incluir ajustes a la normativa que permitan a los médicos desarrollar su potencial al máximo, mejorar su autonomía y capacidad resolutive, y enfocarse en la formación.

En cuanto a la educación médica, Colombia cuenta con numerosos programas de medicina, tanto en instituciones públicas como privadas. Sin embargo, existe una concentración de médicos generales en ciertas zonas y una falta de distribución equitativa en todo el país. Es esencial abordar este desequilibrio geográfico y promover la calidad en la formación; además es necesario reglamentar la Ley Estatutaria en salud 1751 de 2015.

La reflexión sobre este tema no es nueva, ya que la Academia Nacional de Medicina ha planteado recomendaciones en documentos previos, tales como *Perfiles y competencias profesionales en salud* (2016) y *Documento de recomendaciones para la educación médica en Colombia* (2017). La clave está en comprometer a todos los actores del sistema de salud y garantizar la calidad de la formación, además de promover una redistribución efectiva del talento humano en el país. Esto debe basarse en estímulos reales y en el reconocimiento del papel fundamental del médico general en el sistema de salud.

DE LA ACADEMIA

Foro: Posición de la Academia Nacional de Medicina de Colombia acerca de la Inteligencia Artificial en Medicina

Relator: David Vásquez Awad



Vicepresidente

La Academia Nacional de Medicina (ANM) realizó el foro sobre inteligencia artificial con participación de expertos y profesores en la Inteligencia Artificial (IA), la educación escolar, la educación universitaria, la investigación y la ética en la práctica médica. El propósito de la Academia era hacer una consideración de como la IA está afectando a la medicina desde diferentes perspectivas y presentar a consideración de médicos y de organizaciones médicas una reflexión sobre el uso actual y el previsible uso que se pueda hacer de esta herramienta en un plazo relativamente corto pero que se extiende en el tiempo hasta posibilidades de gran impacto para la medicina, la salud pública, la educación médica y, por supuesto, en las demás áreas del conocimiento.

1. ¿Qué es la “Inteligencia Artificial”?

Ingeniero Gabriel Suárez Manotas

Entendiendo que el concepto de “Inteligencia” ha sido sujeto de estudio y debate durante mucho tiempo, podemos definirla de manera muy general como la capacidad de adquirir y comprender información, usando esta nueva información para resolver problemas de manera lógica y adaptándonos eficientemente a nuevas circunstancias. Bajo esta definición, resulta evidente que diversas criaturas en nuestro planeta demuestran inteligencia orgánica de maneras distintas. Un perro, por ejemplo, demuestra su capacidad para aprender y adaptarse cuando descubre la alegría de revolcarse en el barro y repite este comportamiento después de la primera vez o nosotros, como seres humanos, mostramos inteligencia al comprender y adaptarnos a las normas sociales que rigen nuestra convivencia.

En contraposición con esta “inteligencia natural”, por mucho tiempo las máquinas han sido herramientas pasivas. Han podido almacenar, transmitir y transmitir información de manera automática, pero carecían de la capacidad para “entenderla” o tomar decisiones autónomas a partir de esta. La “Inteligencia Artificial” (IA) es, entonces, la capacidad que le hemos dado a la tecnología de, a partir de cierta historia de datos, interpretar nuevas entradas y ser capaz de generar predicciones sobre estas.

15 de Septiembre 2023

Mientras que nosotros, seres dotados de inteligencia orgánica, interpretamos información y tomamos decisiones para adaptarnos eficazmente a circunstancias cambiantes, la inteligencia artificial es, esencialmente, una habilidad concedida por nosotros a las máquinas para generar predicciones basadas en datos históricos. Sin embargo, esas predicciones, desprovistas de contexto y sin la interpretación adecuada, no equivalen a verdadera “inteligencia”. Necesitamos de esa inteligencia intrínseca, humana, para discernir si los resultados proporcionados por la IA son relevantes en un contexto dado. En esta interacción, la IA se transforma en una herramienta, ampliando y enriqueciendo nuestra capacidad para afrontar nuevos desafíos y adaptarnos a ellos.

La IA, a mayor escala, es la rama de la informática que aspira a que las computadoras puedan generar predicciones más precisas. Para que la máquina pueda “aprender” debe ser provista con un conjunto de datos históricos, denominado “set de entrenamiento”. Posteriormente, a través de algoritmos o modelos matemáticos, se busca identificar patrones o relaciones en esos datos y determinar en qué medida cada uno de ellos contribuye en el resultado de la predicción. En función de la complejidad del problema, se elige un algoritmo adecuado, que puede variar desde una simple regresión lineal hasta estructuras más elaboradas como árboles de decisión o redes neuronales. Una vez formulado el modelo, es crucial evaluar. Para ello, se oculta una parte del set de datos no utilizada durante el entrenamiento, con el propósito de contrastar las predicciones del modelo con observaciones reales. La eficacia en el mundo real del resultado de un modelo no es estática; no se adapta automáticamente a nuevos desafíos. Si las predicciones resultan desacertadas para el contexto, es responsabilidad del modelador reconsiderar su enfoque y optimizar el modelo, en un proceso continuo de iteración y mejora.

Mirando hacia el futuro, se resaltan modelos ya disponibles para todo público, como *ChatGPT*, entrenado para predecir respuestas en lenguaje natural y fluido a partir de cualquier pregunta. Se

resaltan también las herramientas que logran predecir imágenes (como los de una presentación a partir de un texto).

Como consideraciones adicionales, la IA es poderosa, pero su uso exige claridad y responsabilidad. Es esencial que los resultados sean interpretables, evitando modelos que actúen como cajas negras. Se necesita regulación para proteger la privacidad y evitar sesgos, y la documentación transparente fortalece la confianza en estos modelos. Estar al tanto de los sesgos y priorizar la ética previene decisiones injustas, mientras que la formación continua asegura una implementación actualizada y ética de la IA.

2. Perspectivas de la Inteligencia Artificial en la educación de América Latina

Filósofo economista Francisco Cajiao

América Latina, una región rica en diversidad cultural y geográfica, se encuentra en un momento crucial de transformación en su sistema educativo. La integración de la inteligencia artificial (IA) en la educación ha surgido como una poderosa herramienta que podría mejorar significativamente la calidad y accesibilidad de la enseñanza en la región. Sin embargo, al mismo tiempo, plantea desafíos y riesgos que deben ser cuidadosamente considerados.

Posibilidades de la Inteligencia Artificial en la Educación

1. *Acceso a la educación de calidad:* Uno de los principales beneficios de la IA en la educación es su capacidad para democratizar el acceso a la enseñanza de alta calidad. En una región donde la brecha educativa es un problema crítico, la IA puede ofrecer soluciones escalables y personalizadas, permitiendo a estudiantes de diversos niveles socio económicos y ubicaciones geográficas acceder a recursos educativos de primer nivel.

2. *Aprendizaje personalizado*: La IA tiene la capacidad de adaptar los contenidos y las metodologías de enseñanza de acuerdo con las necesidades individuales de cada estudiante. Esto significa que se pueden crear experiencias de aprendizaje más efectivas y atractivas, maximizando el potencial de cada alumno y fomentando un aprendizaje más profundo y significativo.
3. *Automatización de tareas administrativas*: La IA también puede aliviar la carga de trabajo de los educadores al automatizar tareas administrativas, como el seguimiento del progreso de los estudiantes o la gestión de materiales educativos. Esto les permite centrarse más en la interacción con los estudiantes y en la mejora de sus habilidades pedagógicas.
4. *Investigación y desarrollo educativo*: La IA puede impulsar la investigación en pedagogía y psicología educativa al proporcionar datos detallados sobre cómo los estudiantes interactúan con el contenido y responden a diferentes estrategias de enseñanza. Esto puede llevar a un diseño de currículo más efectivo y a la identificación temprana de problemas de aprendizaje.
3. *Privacidad y seguridad de datos*: La recopilación masiva de datos en el ámbito educativo plantea preocupaciones de privacidad. Es esencial garantizar la protección de los datos de los estudiantes y establecer protocolos sólidos de seguridad cibernética para evitar la exposición de información confidencial.
4. *Sesgo algorítmico*: Los algoritmos de IA pueden perpetuar sesgos existentes en la sociedad, lo que podría llevar a discriminación en la evaluación de estudiantes o en la selección de contenido. Es fundamental supervisar y ajustar estos algoritmos para garantizar la equidad en la educación.

En conclusión, la inteligencia artificial ofrece un gran potencial para transformar la educación en América Latina, mejorando el acceso y la calidad de la enseñanza. Sin embargo, se deben abordar cuidadosamente los riesgos asociados, como la desigualdad digital y la pérdida de interacción humana, para garantizar que la integración de la IA beneficie a todos los estudiantes de la región y no deje a nadie atrás. La adopción de políticas adecuadas y la supervisión constante son esenciales para aprovechar al máximo esta revolución educativa en América Latina.

Riesgos de la Inteligencia Artificial en la Educación

1. *Desigualdad digital*: Si no se abordan adecuadamente las barreras de acceso a la tecnología, la IA podría agravar la desigualdad educativa. Los estudiantes sin acceso a dispositivos y conectividad adecuados quedarían rezagados, profundizando aún más la brecha educativa.
2. *Pérdida de la interacción humana*: A medida que la IA se integra más en la educación, existe el riesgo de que se reduzca la interacción personal entre estudiantes y educadores. La relación maestro-alumno desempeña un papel crucial en el desarrollo integral de los estudiantes, y la IA no debe reemplazar por completo esta conexión humana.

3. Enseñanza de las Ciencias en la era de la IA

Académica Helena Groot

La Inteligencia artificial puede definirse como una rama de las ciencias de la computación que trabaja con modelos informáticos capaces de realizar actividades humanas basadas en el razonamiento y el comportamiento.

Se dice que una máquina es inteligente si imita las funciones cognitivas que los seres humanos asocian con otros seres humanos, como aprendizaje y la resolución de problemas

ChatGPT (Generative Pre-trained Transformer)

2018

2023

“OpenAI” publica la investigación en modelos regenerativos, entrenados para recolectar grandes cantidades de información.
- Imágenes, frases, sonidos, y luego le enseñan al modelo a generar datos similares

OpenAI
Organización sin fines de lucro que se dedica a desarrollar y promover una inteligencia artificial (Elon Musk)

Enseñanza de las Ciencias en la Era de la IA

¿Es útil la IA (Inteligencia Artificial) para la enseñanza de las ciencias?

Si

- Acumula **grandes cantidades** de información
- **Análisis masivos** de datos. Recopila información
- Antes difícil de obtener
- Ayuda en la **toma de decisiones**
- Democratización del conocimiento.
El **conocimiento** al alcance de todos.
- Muchas herramientas para métodos de aprendizaje

En investigación:

- Para el avance de la genómica, es maravillosa
- Predicción de producción de proteínas

El Reto:

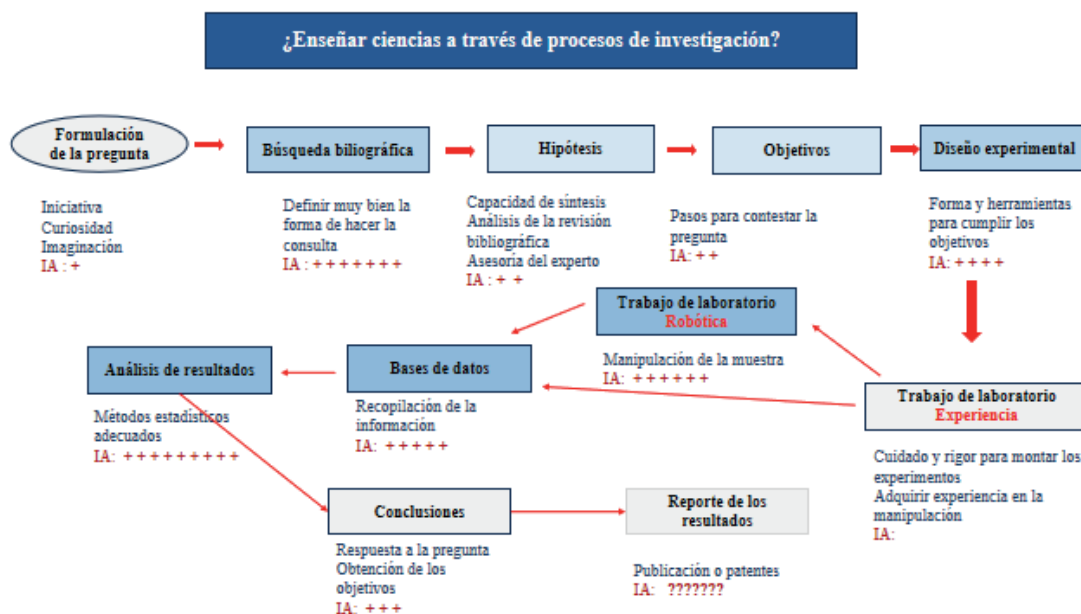
- **Nutrir las bases** de datos con muy buena y exacta información.
- Que la IA se vuelva una **herramienta**, no un problema.
- Es una **oportunidad** para aprender a utilizarla.
- Adaptarse y estar atento a lo nuevo. Nuevos avances
- ¿Para los estudiantes, nuevas competencias?
- Establecer las “reglas del juego”

Enseñanza de las Ciencias en la Era de la IA

¿Es útil la IA (Inteligencia Artificial) para la enseñanza de las ciencias?

¿Algunos “contras”?

- Desarrollar adicción
- Pereza mental
- Propiedad intelectual en discusión:
¿A quién se le da el mérito?
- ¿Interferencia con la producción de patentes?



Importancia de la IA en diferentes procesos de la investigación (Puntaje en +++ según el peso de la IA en el proceso)

Enseñanza de las Ciencias en la Era de la IA

¿Enseñar ciencias a través de procesos de investigación?

En el campo de la investigación básica y sus aplicaciones, la posibilidad de manejar grandes cantidades de datos es una de las posibilidades más significativas.

Recuerda que aunque GPT-3.5 puede ser una herramienta útil para la enseñanza de la ciencia, es importante complementarla con una pedagogía sólida y la supervisión de un educador experimentado para garantizar una comprensión completa y precisa de los conceptos científicos.

4. Inteligencia Artificial y su Papel en la Educación Médica

Académico Gustavo Quintero Hernández

Existen conceptualizaciones encontradas sobre el advenimiento de la Inteligencia Artificial (IA). Al-

gunos lo consideran como apocalíptico, y en consecuencia, destructor de la civilización. Todas las cosas grandes de la vida empiezan siempre con un poco de miedo.

Turing, en 1950, consideró que una máquina capaz de engañar a un humano tenía una inteligencia artificial. Han pasado 73 años desde entonces, y he-

mos venido, a lo largo de este tiempo, encontrándonos con diferentes desarrollos en esa línea, como el del *ChatGPT*, que ahora nos inunda. Para *Baby Boomers*, como yo, ya nada nos sorprende.

Las aplicaciones de la IA en educación médica son inmensas y van a transformar la enseñanza y el aprendizaje de la medicina y la práctica médica en sí.

De la «inteligencia artificial» de las décadas de los cincuenta y posteriores, hemos pasado al «*machine learning*» de las últimas tres, en las cuales se han creado algoritmos que aprenden sin haber sido explícitamente concebidos para tal fin. Ahora estamos en lo que se conoce como «*deep learning*»: modelos de IA de alto nivel de abstracción de datos que utilizan gráficos por capas. Lo que viene en adelante será asombroso.

El *ChatGPT* que estamos viviendo es una herramienta de IA que emplea un lenguaje de comunicación natural, no exento de preocupaciones tales como la veracidad de los diálogos, que, desde lo ético, plantea un desafío y una preocupación justificada que incide, sin lugar a duda, con la responsabilidad profesional.

La IA no tiene emociones ni sentimientos, y es completamente impasible. No puede experimentar ni alegría, ni tristeza, ni enojo o cualquier otra emoción humana, pues su función es proporcionar información y responder preguntas de manera objetiva y basada en datos. Está diseñada para ser neutral y no tener ninguna preferencia o sesgo. Su objetivo es ser útil y asistir en la mejor medida posible, sin involucrar emociones personales. Es decir, no tiene ni consciencia, entendida esta como la percepción de la realidad, ni tampoco conciencia, entendida como la condición moral para diferenciar entre lo bueno y lo malo. He ahí el detalle en el cual, la IA, nunca superará al hombre.

Nuestro objetivo como sociedad no debería ser crear tecnología que nos reemplace, ni que sienta o tenga consciencia o conciencia como nosotros. El objetivo debe estar en analizar el uso que podemos darle, ver qué nos aporta y cómo puede acompañarnos en nuestro día a día para potenciar lo que nos hace hu-

manos. Por eso para mí, como para tantos otros, la IA traerá el renacer del humanismo en la atención en salud, enhorabuena. Un humanismo de tercera generación, capaz de incorporar los valores humanos a la IA, en el cual el pensamiento crítico sea nuestra defensa contra la manipulación y el fanatismo.

Esto requiere un cambio en la razón de ser de la universidad, que dejó de lado su vocación humanista por una puramente instruccional. Y en la educación médica que también instrumentalizó la formación y debe volver al *dictum* esencial de acompañar siempre, para devolverle el humanismo a la medicina. Para ello se requieren unas transformaciones educacionales profundas en el proceso de admisión, curriculares, en competencias en salud digital, y socio-humanísticas, inaplazables para implementar lo que Topol ha denominado «la medicina profunda», en la cual los doctores adoptarán la inteligencia artificial como su socio ineludible, pero usando la inteligencia emocional propia del ser humano.

No se nos olvide que, como educadores médicos, somos los responsables de la formación de aquellos que controlan el robot. De manera que la solución está en nuestras manos.

Esta conferencia ha sido realizada utilizando inteligencia artificial, por lo cual le expreso mis agradecimientos a *ChatGPT 4.0*, pero la presentación y la escritura de este texto han sido producidos por una mente sintiente —capaz de percibir emociones y sentimientos— que contempla lo sintáctico y lo semántico e interactúa en un contexto cultural, y por consiguiente, conlleva la posibilidad de una discusión argumentada.

5. Inteligencia Artificial en la práctica médica: ¿Herramienta útil o deshumanización de la Medicina?

Académico Herman Redondo Gómez

Los avances de la IA han llegado al ámbito sanitario, y han llegado para quedarse. La utilización técnica y tecnológica de la *aparatosología* y las TIC

dotadas de inteligencia artificial que aprende a velocidad de vértigo y analiza millones y millones de datos plantea conflictos que afectan a las actuales normas legales, políticas públicas en materia salud y plantea nuevos desafíos éticos en la práctica de la medicina.

Ventajas de la IA en la práctica médica.

Son múltiples, a riesgo de ser omisivo, señalaré algunas muy importantes:

- ◆ Diagnóstico precoz. La incorporación de la IA a la medicina es una excelente ayuda en el diagnóstico temprano de muchas patologías.
- ◆ Precisión en el DX con la disponibilidad inmediata de datos, principalmente en especialidades en las que se requiere el escrutinio de muchas imágenes, como la radiología o la anatomía patológica.
- ◆ El algoritmo no solo realiza el diagnóstico, sino que valora la gravedad de cada caso y recomienda el tratamiento más adecuado.
- ◆ Agiliza los tiempos de investigación para el desarrollo de nuevos fármacos.
- ◆ Mejora el control y el seguimiento de pacientes crónicos mediante dispositivos electrónicos.
- ◆ Desarrolla la medicina a distancia, incluida la cirugía robótica.
- ◆ Facilita una historia clínica sistematizada e interoperable.
- ◆ Alivia la carga de trabajo a los médicos.

Desafíos de la IA en la práctica médica.

- ◆ Un nuevo modelo para el ejercicio la Medicina que se proyecta debido al creciente protagonismo de la IA que, junto a las innegables ventajas que ofrece su aplicación para el diagnóstico y tratamiento de muchos problemas clínicos, despierta interrogantes éticos que reclaman una ponderada reflexión.

- ◆ Error en la interpretación de los datos, posibilidad que siempre estará presente en la medida en que los datos pudieran o no ser los correctos.
- ◆ Riesgo de pérdida de la autonomía del profesional de la salud.
- ◆ Riesgo de afectación de la relación médico - paciente. La Ley 23/1981 en su artículo primero que establece los principios que rigen el ejercicio de la profesión médica en Colombia:

“... El ejercicio de la medicina tiene implicaciones humanísticas que le son inherentes”. “...La relación médico-paciente es elemento primordial en la práctica médica. Para que dicha relación tenga pleno éxito debe fundarse en un compromiso responsable, leal y auténtico, el cual impone la más estricta reserva profesional”. La IA debe aplicarse con apego a estos principios,

La IA aplicada a la Lex Artis

- ◆ Reúne las experiencias científicas decantadas que han dejado diverso número de procedimientos similares.
- ◆ Implica el deber legal y ético que le asiste al profesional para ceñirse, en lo posible, a las guías y los protocolos de atención y a la evidencia científica. Siempre deben tenerse en cuenta las condiciones de modo, tiempo y lugar.
- ◆ Conlleva el riesgo de pérdida de la autonomía del profesional de la salud. El artículo 17 de la Ley estatutaria de salud de 2015 lo enuncia: “Se garantiza la autonomía de los profesionales de la salud para adoptar decisiones sobre el diagnóstico y tratamiento de los pacientes que tienen a su cargo. Esta autonomía será ejercida en el marco de esquemas de autorregulación, la ética, la racionalidad y la evidencia científica...”
- ◆ La valoración ética del uso de la IA en la toma de decisiones terapéuticas comprende tres interrogantes:
 - I. ¿Se trata de una herramienta o de una sustitución del juicio clínico?

II. ¿Tiene carácter orientativo o normativo?

III. ¿Qué tipo de decisiones se dejan en manos de la IA?

La Organización Mundial de la Salud (OMS) pide precaución en el uso de herramientas que se sirven de grandes modelos lingüísticos generados por la IA con el fin de proteger y promover la seguridad, autonomía y bienestar de las personas, y preservar la salud pública.

La OMS reitera la importancia de aplicar los principios éticos y la gobernanza adecuada, enumerados en sus orientaciones que son fundamentales en la formulación, desarrollo y despliegue de la IA en el ámbito de la salud. <https://www.who.int/es/publications/i/item/9789240037403>].

Los seis principios se resumen a continuación:

1. Proteger la autonomía humana.
2. Promover el bienestar y la seguridad de las personas y el interés público.
3. Garantizar la transparencia, la claridad y la inteligibilidad.
4. Promover la responsabilidad y la rendición de cuentas.
5. Garantizar la inclusión y la equidad.
6. Promover una IA con capacidad de respuesta y sostenible.

Conclusiones

La ANM comprende que la IA es una herramienta de la tecnología que apoya el diagnóstico y tratamiento, la predicción a través de modelos y genera, de acuerdo con los expertos, una mayor precisión porque utiliza como referencia grandes bases de datos que las instituciones de salud y los profesionales ofrecen como disponibilidad para almacenar y transmitir información y, ahora,

“entenderla”. No obstante, La Academia Nacional de Medicina de Colombia firmemente considera que el gran desarrollo que ha tenido y que tendrá la IA será solo una herramienta que no reemplaza la relación del médico con el paciente, que si bien es cierto que hoy los pacientes son mejor informados, gracias también a la IA, que con autonomía toman sus decisiones sobre su salud, sus tratamientos prescritos llevando, incluso, a decisiones definitivas, el médico en su práctica no puede dejar de “consolar siempre, aliviar a menudo y curar cuando sea posible,” que solo se logra con la entrevista, el examen físico, el contacto con el paciente o la población, porque este principio se aplica también a las intervenciones en salud pública.

La Academia de Medicina invita a las universidades y facultades de las profesiones de la salud, iniciando por la medicina, a que el humanismo, la formación integral de la persona con consideración, ética, profesionalismo, solvencia técnica y capacidad tecnológica para tener profesionales de la salud con las más altas calidades humanas para la práctica, la investigación y la formación.

Mientras que algunos teorizan que los médicos y los profesionales de la salud quedarán obsoletos por la performance de la IA, otros pensamos diferente tomado en cuenta que la IA carece de la confianza y la empatía que genera el contacto directo, de la inteligencia emocional que da el encuentro clínico que es irremplazable, cualidades todas esenciales que facilita la relación médica con el paciente.

La IA es una herramienta que ayudará a extender y mejorar las capacidades y competencias de los profesionales de la salud, sin reemplazarlos.

La IA potencia la inteligencia humana en lugar de reemplazarla.

Invitamos a recordar la visión de la medicina del bioeticista Edmund Pellegrini: “La Medicina es la más humana de las ciencias y la más científica de las humanidades”.

HISTORIA DE LA MEDICINA

El Precursor, La Medicina Y Su Enfermedad

The precursor, medicine and its disease

Luis María Murillo Sarmiento^{1,2}

1. Academia Nacional de Medicina
2. Sociedad Colombiana de Historia de la Medicina

Resumen

Exaltado primordialmente como prócer, el Precursor, Antonio Nariño, fue un hombre erudito, con conocimiento en muchas disciplinas, entre ellas la botánica y la medicina, cuyo conocimiento lo adquirió del sabio José Celestino Mutis. De otra su salud fue precaria y padeció una condición enfermiza que se sumó a sus muchas tribulaciones morales.

Palabras clave: Antonio Nariño; Juan Gualberto Gutiérrez Arenales; José Celestino Mutis; Tuberculosis.

Abstract

Primarily exalted as a hero, the Precursor, Antonio Nariño, was a learned man, with knowledge in many disciplines, including botany and medicine, whose knowledge was acquired from the sage José Celestino Mutis. On the other hand, his health was poor and he suffered from a sickly condition that added to his many moral tribulations.

Keywords: Antonio Nariño; Juan Gualberto Gutiérrez Arenales; José Celestino Mutis; Tuberculosis.

Recibido:
Agosto 08, 2023

Aceptado:
Agosto 24, 2023

Correspondencia:
Lmameza2@yahoo.com

DOI: 10.56050/01205498.2317

La asociación más obvia entre Antonio Nariño y Álvarez y la medicina nace de sus dolencias y particularmente de la tuberculosis, pero la más atrayente surge de los conocimientos médicos que tuvo el Precursor, que lo llevaron a la atención de pacientes y a la experimentación.



El precursor esperando la muerte. Óleo sobre tela de Pedro José Figueroa, 1838.

CONOCIMIENTOS MÉDICOS DE NARIÑO

Exaltado como precursor de nuestra independencia, Antonio Nariño trasciende la condición de prócer para adquirir la de hombre erudito, y la de uno de los más cultos de la época en la que le tocó vivir. Fue Nariño escritor, periodista, científico, humanista, político, militar, contador, políglota, comerciante, actor dramático. Y su saber se extendió por muchos otros campos, como la electricidad, con la que llevó a cabo algunos experimentos inspirados en las lecturas de Benjamín Franklin.

José Celestino Mutis no fue solo el médico que atendió a Antonio Nariño desde su nacimiento, también fue su maestro. Con él aprendió el griego y el latín, y juntos estudiaron el inglés. Nariño al lado de Mutis se interesó de niño y adolescente en la medicina y la botánica, se ilustró en esas materias y se hizo experto en tales disciplinas. Ambos estudiaron, además, las quinas de Cundinamarca y sus posibilidades de exportación a Europa.

Antes de que surgiera el riguroso plan de estudios

de Medicina de José Celestino Mutis en el Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario, tiempos en los que la medicina en Santafé era ejercida por médicos empíricos y deficientemente formados, era de dominio público que Nariño, dada su cercanía a Mutis, conocía del uso de hierbas y emplastos, por lo que atendía y recetaba pacientes: ejercía la medicina.

Sus conocimientos en botánica y medicina se advierten en alusiones suyas durante su defensa ante la Real Audiencia, en su correspondencia oficial y personal y en diversos sucesos de su vida, incluidos sus días postreros, en los que se infiere su saber en medicina. Consigna de aquellos días el médico historiador Andrés Soriano Lleras (*Historia clínica de Antonio Nariño y otros ensayos*): “Llegó el profesor de Tunja doctor Gutiérrez, que procuró establecer un método curativo consultando la voluntad del paciente, que, como tenía conocimientos médicos quería imponerse de los remedios que se le aplicasen”. Y del día anterior a su muerte señala el doctor Gutiérrez que se le dio “un poco de opio cuya dosis el mismo Nariño graduó”.

Sus conocimientos en medicina se reafirman con los libros encontrados en su biblioteca, bien reseñados gracias al embargo que se llevó a cabo por las autoridades en agosto de 1794. Fueron 39 libros, 6 sobre viruela, 5 sobre enfermedades de las mujeres, 4 sobre cirugía, 2 sobre enfermedades del ejército, 2 sobre ejercicio, 1 sobre disertación medicinal, 1 sobre hospitales, 1 de salud del hombre, 1 sobre farmacopea, 1 diccionario médico y 14 sobre materia médica, medicina práctica, medicina y elementos de medicina. Además, otros 54 volúmenes que Sebastián López Ruiz le había prestado al Precursor.

Y en lo relacionado con la investigación, Nariño experimentó con el virus de la viruela. Así dio a conocer al virrey Mendinueta en carta del 30 de julio de 1802 sus experiencias. Escribió: “... y después de 47 días de trabajo, en que me han salido infructuosas varias experiencias, tengo hoy la satisfacción de presentar a V.E. un joven muchacho en quien ha prendido un grano de todas las apariencias de verdadera vacuna, habiéndose seguido todos los

periodos y síntomas que prescriben las dos únicas recetas que han llegado a esta capital, estando hoy precisamente en el día nono de la vacunación”.

Señaló el médico historiador Antonio Martínez Zulaica: “de Nariño se puede decir sin temor a equivocarse que sabía tanto de Medicina como la mayoría de los médicos autorizados para ejercer o los empíricos de su tiempo residentes en la Nueva Granada”. Así llegó a considerarlo pionero en la medicina en la época virreinal y en primeras fases de la república.

LA SALUD DEL PRECURSOR Y SUS QUEBRANTOS

El 9 de abril de 1765 el sabio Mutis atendió su nacimiento. Llegaba Antonio, al parecer, al mundo en condiciones poco saludables. Se menciona un pecho mal conformado y propenso a las enfermedades y un niño crónicamente aquejado por la tos y los esputos. El tratamiento ordenado por José Celestino Mutis, que incluyó la zarzaparrilla y el ejercicio al aire libre consiguió a tal punto restablecerlo, que sus crisis desde los 10 años casi desaparecieron.

Su condición enfermiza lo alejó de los claustros que disfrutaron sus hermanos, lo recluyó en su hogar y lo llevó a una educación autodidacta, iniciada en la biblioteca de su abuelo, que produjo uno de los hombres más ilustrados del virreinato.

Su paso y larga estadía en diferentes cárceles de la Nueva Granada y de España fueron determinantes en su mala salud y la adquisición, o al menos el curso aciago de su enfermedad. Nariño padeció y murió de tuberculosis. Numerosos documentos y análisis así lo establecen. Tal vez la adquirió desde la adolescencia.

A las tantas adversidades conocidas que debió enfrentar Nariño a lo largo de su existencia, se sumaron las menos conocidas de su precaria salud. Las próximas líneas relacionan unas y otras.

A los 29 años, en 1794, cuando enfrentaba un juicio por la traducción de los Derechos del Hombre,

la diligencia tuvo, por enfermedad, que interrumpirse. Fue valorado en prisión por del doctor Honorato Vila, quien describió en el examen pulso decaído, “abatimiento de ánimo” y “temores convulsivos” producidos por su enfermedad, la que consideró de difícil curación por ser propia del espíritu que resiste los más eficaces remedios.

Enviado prisionero a Europa, Nariño debió hacer frente a pésimas condiciones sanitarias. Logró fugarse en Cádiz, llegó a Burdeos y de nuevo enfermó. No es clara la causa, aunque debió estar relacionada con las condiciones soportadas. Era el año de 1796.

En 1797, tras regresar clandestinamente a Santafé, fue hecho prisionero. Comenzó, entonces, a identificarse como tuberculosis el origen de sus dolencias. Varios años pasó en encierro, sin sol y en ayuno, según las propias palabras del prócer. Así alcanzó el nuevo siglo. Escribió Guillermo Hernández de Alba. “En penumbroso rincón acecha la tuberculosis, que ha puesto ya intensa brillantez en sus ojos [...] tos seca y copioso sudor no lo abandona. [...] La salud consumida por la tisis, que encontró en él presa envidiable, amortiguó en sus labios la sonrisa. Los blondos cabellos han perdido su brillo, en la blanca y sonrosada faz se extinguieron los colores, la nariz afilada le pone un toque de cadáver viviente, las pecas se han descolorido y el semblante todo no es ya sino ojos. Frecuentes accesos de tos asfixiándolo: al pecho le falta aire. El oído agudizado, al más leve ruido se incorpora la víctima en paroxismos de locura. La tragedia es su sueño, la fiebre no le abandona y el corazón debilitado por continuos sobresaltos, le golpea fuertemente contra el pecho enflaquecido”.

Tras 6 años en prisión Nariño pidió al virrey Mendinueta que lo excarcelara. En abril de 1803 lo examinó Sebastián López Ruiz. El paciente presentaba esputos sanguinolentos y una condición grave. El doctor Miguel de Isla también dio su concepto. Ambos consideraron que sus funciones “se hallan arruinadas con la vida sedentaria e inacción a que le reducen necesariamente en su prisión”. Recomendaron ejercicio continuado, aire libre

y le prescribieron un régimen para restablecer su salud. Por último, lo visitó José Celestino Mutis. Los ilustres médicos rindieron informe al virrey, el cual entre otros puntos señalaba: “y en el supuesto de hallarse tan manifiesto el daño en sus pulmones en resulta de la copia de sangre arrojada anteriormente en varias ocasiones, recelamos una tisis pulmonar caracterizada con todos sus síntomas... y tal vez complicada con principios de empiema hidropesía de pecho o del pericardio. [...] A su pecho mal conformado y predispuesto desde su infancia a tales enfermedades, se le ha reunido la desgracia de su dilatada prisión que le ha privado en más de cinco años de los más poderosos auxilios del ejercicio moderado, la equitación y salubridad de los aires rurales, obligado al contrario a los funestos efectos de la vida sedentaria, impureza de los aires de cuartel y a las tristes imaginaciones del dilatado encierro”. Recomendaron la necesidad absoluta de sacarlo de la prisión, conducirlo al campo y recibir los auxilios de la medicina. Dos meses tardó en ser excarcelado.

Recuperado de la cárcel y la desnutrición, pudo volver a la política. En 1809 de nuevo perdió la libertad. Regresó a prisión, primero a Santa Marta y luego a Cartagena. Escribió el precursor: “Se me privó del movimiento, del pan, de la agua y del aire para respirar... Los grillos me tenían abrumado y la hediondez era tanta, que los mismos soldados no podían menos que dejar la puerta abierta para respirar”. En Bocachica estuvo cuatro meses enfermo y sin recibir medicina alguna. Por su deplorable estado pasó a un calabozo de la Inquisición. Luego lo excarcelaron. Enfermo regresó en diciembre de 1810 a Santafé.

En marzo de 1814 conoció como prisionero la cárcel en Pasto. Fue enviado a Ecuador y Perú y por último, en 1816, a la cárcel de Cádiz, en donde permaneció varios años, con grillos y en las más precarias condiciones.

En 1821, en el Congreso de Cúcuta, enfermo tuvo que renunciar a la vicepresidencia de la Gran Colombia, permanecer algunos días en Pamplona y regresar a Santafé a reponerse.

En 1823 acusado de indignidad ante el Senado llevó a cabo su defensa, fue absuelto, y agotado por el esfuerzo cayó en cama. Viajó a Villa de Leiva a reponerse. Fue atendido por el clérigo José Antonio Marcos y por el doctor Camilo Manrique. Desde el 9 de diciembre y hasta su muerte lo asistió el doctor Juan Gualberto Gutiérrez.

EL ÚLTIMO MÉDICO EN LA VIDA DE NARIÑO

Juan Gualberto Gutiérrez Arenales (1787-1852) fue el último médico que atendió al Precursor. En aquel diciembre de 1823, cuando el destino puso en Villa de Leyva término a la vida terrenal de Antonio Nariño, apareció este médico boyacense para brindarle la última asistencia.

Había nacido en La Uvita en 1775. Fue jurisperito (por complacer a su familia) y médico (por vocación) del Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario. Fue obligado a servir al ejército pacificador de Pablo Morillo, pero logró evadirse, se unió al ejército patriota y fue el único médico en la Batalla de Boyacá. Fue el primer profesor de medicina en Tunja, de la Universidad de Boyacá y alcalde de esa ciudad.

Ante un paciente, como Nariño, versado en la ciencia de curar, consignó la siguiente afirmación: “Yo solamente proponía al Sr general los medicamentos que juzgaba convenientes y él elegía o desechaba según su parecer”.

Dejó un diario, que semejante al de Próspero Reverand, consignó los últimos días del paciente. Lo atendió por primera vez el 9 de diciembre, y consignó el 13, 5 días después, su fallecimiento.

El documento, sin mayores datos semiológicos, probablemente no los hubo, registra detalles que hacen vivir al lector la agonía que vivió el Precursor, y que llegaron a mi conocimiento a través de la valiosa publicación *Historia clínica de Antonio Nariño y otros ensayos*, de Andrés Soriano Lleras.

“El día 9 a las siete y media, llegué a esta Villa -Villa de Leyva- y en el momento pasé a visitar al enfer-

mo. Después de haberle examinado arreglamos el método curativo, previniéndome formalmente no le hiciese la menor aplicación sin su conocimiento, a cuya condición me fue preciso sujetarme”. Convinieron aumentar las fuerzas, sin irritar y sin “quitar y moderar el flujo sanguíneo”, mediante “vulnerarios tonificantes, refrigerantes y cardiacos” como “huevos con zumo de berros, llantén, borraja y jumaria”, “caldo de pollo, cebada y arroz”, “fomentaciones de ron y trizca”, embrocaciones de vino, aguardiente y grama” y gelatina de patas de cordero. No estuvo de acuerdo con algunos cocimientos, caldos y sopas.

Del día 10 “disminuyó el esputo sanguinolento, pero no la postración de las fuerzas. [...] Comió sin mi aprobación caldos de huevo, que también pidió frutas, duraznos y ajíaco de turmas. [...] Le repitieron ratos de letargo y fatiga [...] La propuse administrar la Extrema Unción y admitió prontamente. [...] Pidió que le ensillasen una mula mansa, todos se opusieron, pero como insistió, temiendo que no se alterase se lo permitimos. [...] Se dirigió con un compañero al monasterio de las carmelitas; les mandó recado desde la portería despidiéndose y encargándoles le encomendaran a Dios pues ya estaba en sus últimos instantes. Siguió así para otras casas donde tenía amistad, despidiéndose con la más cordial urbanidad”. Se despidió de las caseras y al verlas afligidas las consoló.

El día 11 amaneció con mucha tos y mucha fiebre. Recibió cocimientos, gotas de vino dulce y otros remedios, así como la extremaunción. Volvió a montar a caballo. Desaparecieron tos, esputos y fiebre, no hubo hemoptisis y pasó buena noche.

El día 12 paseó en mula, fue medicado con caspiroleta, pichón asado y leche de burra. “Tuvo una fuerte apirepcia o escalofrío renovándose constantemente la tos, el flujo de sangre, el desasosiego y todos los síntomas de muerte”. Se le dio finalmente “un poco de opio cuya dosis el mismo Nariño graduó, pero todo inútilmente”.

Día 13: “En este fatal día amaneció casi exánime; sin hallársele absolutamente el pulso. [...] A las diez

y media tuvo paroxismos mortales [...] se le prolongó la vida hasta las cinco de la tarde, en que con la mayor serenidad de ánimo, y en todo su juicio, pagó un tributo a la naturaleza. [...] A las doce había entrado en agonía; algún tiempo después recobró sus facultades y así continuó hasta el momento de su muerte”.

Aunque no hubo autopsia para corroborar la causa de la defunción el consenso a través de la historia ha sido que murió víctima de la tuberculosis. Lo que no descarta que fuera víctima, también, de la epidemia de gripa de 1823, tal como lo entrevistó el doctor Gutiérrez: “Por su relación y la de los asistentes me impuse que desde el 3 le había acometido la epidemia que infesta actualmente al país con síntomas bastante definidos como delirio, síncope, vigiliat, privación absoluta del gusto”.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cuéllar-Montoya Z. *Médicos de la Independencia. Med.* 2020;42 (1): 106. [Consultado: 2 oct 2023]. Disponible en: <https://revistamedicina.net/index.php/Medicina/article/view/1494/1875>
2. Martínez-Martín AF. *El consentimiento informado y el único médico en la Batalla de Boyacá. Diario de Salud [Internet].* 10 sep 2017. [Consultado: 2 sep 2023]. Disponible en: <https://eldiariodesalud.com/catedra/el-consentimiento-informado-y-el-unico-medico-en-la-batalla-de-boyaca>
3. Martínez-Martín AF. *Sobre la medicina y la salud de los tiempos bicentenarios [Internet].* 19 sep 2022. [Consultado: 2 sep 2023]. Disponible en: <https://eldiariodesalud.com/catedra/sobre-la-medicina-y-la-salud-de-los-tiempos-bicentenarios>
4. Martínez-Zulaica A. Antonio Nariño, Prometeo andino. *Estudio patobiográfico. Tunja: Talleres Gráficos de la Caja Popular Cooperativa Ltda.; 1992. p.253-274*
5. Santos-Molano E. *Otra faceta de un Nariño siempre sorprendente. En Nariño el contador, el Precursor-Libertador: la Ilustración, la Independencia. Suárez-Pineda JA, Franco-Ruiz RA, Acosta-Triviño R y Alonso Gómez HA. 1a. ed. Bogotá: Escuela Militar de Cadetes “General José María Córdova”, Universidad de San Buenaventura, Fundación Universitaria San Mateo, Universidad Libre; 2017. p.35-40. [Consultado: 29 sep 2023]. Disponible en: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/http://caoba.*

sanmateo.edu.co/jspui/bitstream/123456789/278/1/libro%20NARI%C3%91O%20EL%20CONTADOR%20-%20VIRTUAL.pdf

6. Soriano-Lleras A. *Historia clínica de don Antonio Nariño y otros ensayos*. Bogotá: Imprenta Departamental; 1975. p. 7-19
7. Suárez-Pineda JA, Franco-Ruiz RA, Acosta-Triviño R y Alonso Gómez HA. Nariño el contador, el Precursor-Libertador: la Ilustración, la Independencia. 1a. ed. Bogotá: Escuela Militar de Cadetes “General José María Córdova”- Universidad de San Buenaventura, Fundación Universitaria San Mateo, Universidad Libre; 2017. p.55-112,137-139. [Consultado: 29 sep 2023]. Disponible en: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/http://caoba.sanmateo.edu.co/jspui/bitstream/123456789/278/1/libro%20NARI%C3%91O%20EL%20CONTADOR%20-%20VIRTUAL.pdf>
8. El Precursor Antonio Nariño. Facebook [Internet]. Óleo sobre tela de Pedro José Figueroa... [Publicación]; 12 de diciembre 2016. [Consultado: 29 oct 2023]. Disponible en: <https://www.facebook.com/antonionarinoalvarez/photos/>

HISTORIA DE LA MEDICINA

Medicina, ciencia y médicos en la vida del precursor Antonio Nariño y Álvarez

Sesión conmemorativa del bicentenario de la muerte del Precursor de la Independencia

Alberto Gómez Gutiérrez, PhD FLS¹

-
1. Vicepresidente de la Academia Colombiana de Historia; Miembro de Número de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales y de la Academia Colombiana de la Lengua; Miembro Correspondiente de la Academia Nacional de Medicina y de la Real Academia de Ciencias, Artes y Letras de Cádiz; Miembro Activo de la Sociedad Colombiana de Historia de la Medicina y Fellow de la Linnean Society de Londres.

Hoy se hablará en esta academia de una dimensión relativamente desconocida en la vida y obra de Antonio Nariño: trata sobre experimentos científicos anti-microbianos en la historia local de la lucha contra una enfermedad, cuyo agente viral no se había visualizado aún y venía azotando a la humanidad por siglos. Después de los trabajos pioneros de Edward Jenner en la Gran Bretaña en la última década del siglo XVIII (y de sus antecedentes en el Oriente Medio), se reconoce en Santafé —en esa misma década— el protagonismo de José Celestino Mutis y de su sobrino Sinforoso, pero también el de Antonio Nariño, en el desarrollo de la vacunación antivariólica.

Este afán terapéutico santafereño parece haberse iniciado en Quito, por influencia de un precursor local, el médico Eugenio de Santa Cruz y Espejo, calificado unánimemente por quienes han tratado sobre su trayectoria como el principal reformador social a finales del siglo XVIII: un hombre tan polifacético como Nariño, pero, a diferencia de nuestro precursor, ciudadano de origen mestizo de padre amerindio y madre mulata —hija de padre liberto de origen africano reciente— quien logró, gracias a su inteligencia y perspicacia, culminar con éxito sus años de formación en medicina y leyes, en un medio todavía hostil a las mayorías. Su inteligencia se caracterizó por la ironía, y sus escritos en género mordaz condujeron a las autoridades a intentar de alejarlo de la capital, nombrándolo director médico de la expedición científica que buscaba “fijar los límites de la Audiencia Real de Quito en la región de los ríos Pará y Marañón”. Pero Espejo no aceptó; huyó y fue apresado “como reo de grave atentado”, iniciando así una cadena de encierros y libertades provisionales que lo debilitarían hasta hacerlo fallecer doce años después, en 1795, tras una vida azarosa, muy semejante a la del precursor neogranadino.

Correspondencia:
presidencia@
anmdocolombia.org.co

En razón a su éxito como facultativo, Espejo había sido convocado en los años 80 para producir un método preventivo de la viruela que diezma a la población. Su tarea resultó en una publicación titulada *Reflexiones acerca de un método para preservar a los pueblos de las viruelas* (1785), obra elogiada por José Celestino Mutis desde Mariquita en 1787¹, e incluida en Madrid, ya desde 1786, como apéndice a la *Disertación Físico-Médica* de Francisco Gil, cirujano del Real Monasterio de San Lorenzo e Individuo de la Real Academia Médica de Madrid. En este tratado, Espejo prescribía un método seguro para preservar a los pueblos de viruelas, hasta, eventualmente, lograr su completa extinción en todo el Reino.

Esta obra conjunta de Gil y Espejo circuló ampliamente en Europa entre 1786 y 1795.

A causa a las presiones jurídicas a Espejo por parte de las autoridades en Quito a finales de ese mismo año de 1787, y apenas salido de su segundo encarcelamiento, este ilustrado decidió trasladarse a Popayán, viaje que solo se pudo concretar en septiembre de 1788 en compañía de su hermano Juan Pablo, presbítero. Tras la renuncia del virrey Caballero y Góngora en enero de 1789, y la solicitud de su sucesor Gil y Lemos desde Cartagena a Juan José Villaluenga, presidente en Quito, se convocó al procesado quiteño a la corte de Santafé. Cuatro meses después de llegar a esta ciudad, Gil y Lemos fue trasladado al Virreinato del Perú y su sucesor, el conde José de Ezpeleta, asumió el proceso en el Tribunal de la Real Audiencia. El paso de Espejo por Santafé en el año 1789 —entre su citación a este tribunal y su absolución de acuerdo con el correspondiente decreto firmado el 11 de noviembre de

ese año—, permite suponer el fortalecimiento en esos días de su vínculo con los principales protagonistas de la sociedad y la cultura santafereña, incluyendo, naturalmente, a Antonio Nariño y a los asistentes a la tertulia del *Arcano Sublime de la Filantropía* en donde varios historiadores han reportado su presencia. Es en este contexto que Espejo habría incidido en el interés de los Mutis y de Nariño por el tratamiento antivariólico años antes de la llegada a Cartagena de la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna.

Con este preámbulo, en nombre de la Academia Colombiana de Historia, doy la palabra a dos de nuestros miembros correspondientes, y a quienes disertarán hoy frente a ustedes sobre esta y otras materias: en primer lugar, a Hugo Armando Sotomayor, mi compañero de años en esta academia en el Museo de Historia de la Medicina, y quien ha sido su incansable organizador hasta su estado actual, con una sorprendente dedicación y persistencia.

En segundo lugar a Enrique Santos Molano, autor de obras con fundamento a la vez histórico y literario, como las *Memorias fantásticas* de Antonio Nariño, o *El corazón del poeta* —con exactamente mil páginas (en la edición de Planeta en 1992) que apuntan directo, y profundamente, al corazón de José Asunción Silva—; o bien, Un hombre al pie de las letras, que permite entender, paso a paso, el magnífico destino de Rufino José Cuervo: en esta Santos Molano caracterizó como “su ángel tentador” a Ezequiel Uriceochea —primer “MD PhD” de este país, con títulos obtenidos en *Yale* y en *Göttingen*—: otro humanista y científico precursor. Pero volvamos a Nariño: tienen la palabra.

2 Mutis escribió desde Mariquita a Juan Pío Montúfar y Larrea-Zurbano (1758-1819), II Marqués de Selva Alegre, una carta elogiosa de Espejo proponiéndolo como el mejor candidato para “formar la flora de Quito”: Mi amadísimo amigo y señor / ¿Tendría Ud. corazón para haberme privado del grande gusto que he tenido con la lectura del arrogante papel de nuestro Espejo? ¿Y también quiso usted hacérmelo leer tan de carrera? Lo he leído de la cruz a la fecha, con igual gusto al acabar que al comenzar, y creo tenerlo no menor cuando consiga el impreso. / Se haría increíble, si Espejo no hubiera dado un testimonio auténtico en contrario, que un joven sin maestros, sin libros en abundancia y sin compañeros con quienes pudiera pulir sus conocimientos, esto es, en el centro de la rusticidad y barbarie de la bella literatura, se hubiese podido templar al buen gusto. Con razón se le hizo la justicia a este papel en donde abundan los buenos conocedores. Yo no desconfío de adelantar mis proyectos en aquella provincia teniendo allí a un hombre de tan superiores talentos. Yo lo tempraré también a mis ideas, pues en una edad de treinta y nueve años, como infiero de la noticia que de paso vierte en su papel, no domina todavía el engreimiento y tenacidad que van adquiriendo los hombres con la misma edad para resistirse a la dirección ajena. / ¡Oh si con la ayuda de Espejo pudiéramos formar la flora de Quito! ¡Dios me conceda este gusto! / Me tomé la libertad de poner ese registro donde advertí el cálculo errado sobre el peso de la atmósfera en el hombre de media magnitud, cual se regula la de quinde pies cuadrados. En Quito es mucho menos este peso que a las orillas del mar, en ambos hemisferios. / Su afectísimo amigo, / J. C. Mutis / Mariquita, 26 de julio de 1787. 1

HISTORIA DE LA MEDICINA

Mortui Vivos Docent: Los muertos enseñan a los vivos.

Breve reseña de la nueva sala permanente de Anatomía del Museo de Historia de la Medicina Ricardo Rueda González, de la Academia Nacional de Medicina de Colombia

Nelson A. Rojas,¹ Paula Ramírez-Buriticá², María Fernanda Mora del Río³

1. Doctor (c) en Historia. Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá.
2. M.D. docente Historia de la medicina, FUCS.
3. Artista plástica, Magíster en Historia del Arte, Universidad de Los Andes.

La anatomía es el fundamento de la medicina. Para descubrir qué rueda es la que dificulta los movimientos de una máquina complicada i los medios de restablecer su curso se necesitará conocer todo su rodaje, su importancia i su mecanismo; el cuerpo humano es una máquina de esta naturaleza que el que no la conoce a fondo no puede por más que quiera llegar a arreglarla cuando marcha mal, así pues, la anatomía es el vestíbulo del edificio médico, sin el cual, siempre andará a oscuras por un campo tan vasto como es el de las ciencias médicas¹

En el marco de la celebración de los 150 años de la Academia Nacional de Medicina, llevada a cabo el pasado 22 de noviembre, se inauguró la sala permanente de Anatomía del Museo de Historia de la Medicina “Ricardo Rueda González”, *Mortui Vivos Docent*. Esta nueva sala continúa con el proyecto de renovación del Museo, y tiene como objetivo invitar a los visitantes a adentrarse en las dinámicas de la enseñanza anatómica y la práctica médica.² Para lograrlo, se ponen en diálogo una serie de piezas que permiten mostrar, desde

Recibido:
Agosto 08, 2023

Aceptado:
Agosto 24, 2023

Correspondencia:
Lmameza2@yahoo.com

DOI: 10.56050/01205498.2318

1. Manuel Forero E. “Discurso de anatomía patológica” en La Universidad Nacional en el siglo XIX. Documentos para su historia. Estela Restrepo Zea (compiladora). Bogotá: Facultad de Ciencias Humanas, Universidad Nacional de Colombia, Colección CES, 2004. 139.
2. Ésta es la segunda sala renovada, entregada por el director del Museo, el Académico Hugo Armando Sotomayor-Tribín, y el equipo curatorial conformado por María Fernanda Mora del Río, Nelson A. Rojas y Paula Ramírez-Buriticá.

una perspectiva multidisciplinar, el desarrollo histórico, artístico y epistemológico de la medicina.

La transformación del Museo busca exhibir los cambios y los avances en el saber médico a lo largo de la historia de Colombia. La sala busca dar protagonismo a la anatomía, disciplina fundamental en la comprensión del cuerpo humano y su funcionamiento. En este sentido, la práctica sistemática de la *disección* como método científico de observación y experimentación a partir del siglo XVI, generó reformas tanto en las prácticas de enseñanza médica, como en las diferentes explicaciones de los fenómenos patológicos (mentalidades anatómicas, anatomopatológicas y anatomo-etiológicas).

El nombre de la sala, *Mortui vivos docent*,³ alude a los espacios donde se practicaban las disecciones y donde se desarrolló el conocimiento anatómico: los anfiteatros. Así, la exposición se encuentra organizada en *lecciones*, de manera similar a la estructura de las cátedras de anatomía de los siglos XIX y XX.⁴ En la sala se pueden encontrar las siguientes lecciones: **Lección 1.** Abriendo la literatura; **Lección 2.** Osteología; **Lección 3.** Carteles de anatomía de educación escolar; **Lección 4.** Anatomía del desarrollo; **Lección 5.** Instrumental quirúrgico; **Lección 6.** Imagen y pervivencia; **Lección 7.** *Atlas anatómico* de Francesco Antommarchi.

Al observar las piezas seleccionadas para la nueva exposición permanente podemos encontrarnos con objetos de índole académico y didáctico como lo son el *Atlas Anatómico* de Francesco Antommarchi, los pósteres de educación escolar (de origen italiano), las preparaciones de piezas de osteología (un cráneo de docencia médica francés, un esqueleto humano de la década de 1970 y un mortinato) y anatomía del desarrollo. Por otro lado, los elementos históricos permi-

ten reconstruir la memoria de la medicina colombiana de finales del siglo XIX y principios del XX, como los instrumentales quirúrgicos utilizados en necropsias y en conflictos bélicos (Guerra de los Mil Días y Conflicto colombo-peruano). Finalmente, la propuesta se complementa con una obra de arte contemporánea, una ilustración de cirugía ocular, fotografías de finales del siglo XIX y principios del XX de lecciones anatómicas; y algunas expresiones literarias, una escrita por un estudiante de medicina, Gómez Camargo, quien muere sin graduarse (el poema *Anatomía*) y otros epígrafes, los cuales dan un tinte de humanismo médico a la narrativa de la sala.

La anatomía: enseñanza, instrumentos y prácticas

*Anatomía, pues, es una disección, ó separación artificiosa de las partes del cuerpo humano para que se conozca el oficio de cada una, y se curen con acierto las enfermedades.*⁵

La anatomía (del griego *anatémnein*, cortar, separar) es la ciencia que se encarga de estudiar la estructura de los seres vivos, es decir, la forma, la ubicación, la disposición y la relación de los órganos que la componen. Vale la pena recordar que, a pesar de la centralidad del cuerpo para la medicina, el estudio de su interior estuvo limitado durante gran parte de la historia humana. Hasta hace muy poco tiempo la mirada médica pudo explorar e investigar de manera sistemática, directa y profunda todos los espacios corporales.

En consecuencia, la mayoría de teorías sobre la forma y disposición de los órganos internos, la circulación sanguínea, así como las enfermedades causadas por su mal funcionamiento, se basaban más en la especula-

3. Locución en latín que traduce “los muertos enseñan a los vivos”. Se encontraba, tradicionalmente, en la entrada de las salas de enseñanza de anatomía con cadáveres desde el siglo XVIII aproximadamente, con el fin de justificar el acto científico de la disección para permitir el estudio del interior del cuerpo.

4. Manuel Forero E. “Discurso de anatomía patológica” en La Universidad Nacional en el siglo XIX. Documentos para su historia. Estela Restrepo Zea (compiladora). Bogotá: Facultad de Ciencias Humanas, Universidad Nacional de Colombia, Colección CES, 2004. 139.

5. Martín Martínez. Anatomía completa del hombre. Madrid: Imprenta Real, 1745.

ción que en la observación.⁶ Desde el Renacimiento hasta nuestros días los médicos han logrado comprender y entender mejor, gracias a la observación y a las disecciones, la complejidad de los mecanismos vitales. Así, la anatomía se volvió central para el conocimiento médico. En nuestro país, las facultades de medicina –siguiendo el ejemplo de las academias europeas– hicieron un énfasis especial en los estudios anatómicos estableciendo cátedras y concursos;⁷ dinámicas que dejaron huellas en un amplio espectro de espacios, desde la cultura popular, hasta el ámbito artístico.

La estructura pedagógica escolástica, hegemónica gracias a la expansión militar y cultural europea, fue revolucionada durante el siglo XVIII por la implementación de una práctica ya conocida pero que no era sistemática: la enseñanza clínica. Con un evidente enfoque práctico, los estudiantes comenzaron a asistir directamente a los pacientes, lo que permitió que conocieran una gran cantidad de casos. Esto posibilitó correlacionar los signos y los síntomas observados durante la vida del paciente, con los cambios físicos que se evidenciaban en la autopsia, de allí el protagonismo que comenzó a tener la *anatomía patológica*. Estas nuevas dinámicas educativas permitieron los procesos de objetivación, estandarización y cuantificación que consolidaron la medicina moderna.⁸

En nuestro país, la enseñanza clínica fue impulsada por el proyecto republicano, se buscó fortalecer los estudios de medicina, ya que se reconocía la importancia de la enseñanza de las ciencias, la promoción de la salud y el bienestar de la población. Se estipuló que la primera Facultad que debía organizarse y ponerse en funcionamiento debía ser la de medicina. El gobierno colombiano contrató a los médi-

cos franceses Pedro Pablo Broc y Bernardo Daste en 1823, quienes introdujeron las ideas médicas en boga de François Joseph Victor Broussais sobre las enfermedades, la práctica clínica y la cátedra de *anatomía patológica*. Esta última debía impartirse siempre de manera práctica, privilegiando la disección de cuerpos humanos y tratando de evitar el desaprovechamiento de cadáveres. Esta dinámica sería central en las instituciones universitarias colombianas, primero en la Universidad Central (fundada en 1826) y después en la Universidad Nacional de Colombia (fundada en 1867).⁹

Desde entonces, el gremio médico colombiano ha buscado estar al día con los avances científicos, tratando de formar a los estudiantes de medicina con los saberes, las técnicas y los valores que les permitirían ejercer de manera exitosa su profesión. En este sentido, desde finales del siglo XIX se establecieron concursos de *disectores anatómicos*, estudiantes encargados de preparar las piezas anatómicas para las clases de anatomía, que significaba un reconocimiento a las habilidades adquiridas. Así mismo, se trató de garantizar los recursos necesarios para el buen funcionamiento de las cátedras. Por ejemplo, en los informes rendidos por el Rector de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia al Ministro de Instrucción Pública en 1903, se solicitaba con urgencia que los cadáveres no reclamados en la ciudad, fueran trasladados a la Escuela de Medicina para ser utilizados en las cátedras de Anatomía y Anatomía Patológica.

6. Roy Porter, Breve historia de la medicina. De la Antigüedad hasta nuestros días (Bogotá: Taurus, 2004). Pedro Laín Entralgo, Historia de la medicina (Madrid: Salvat Editores, 1978).

7. Emilio Quevedo, Medicina (I) Institucionalización de la medicina en Colombia 1492-1860: Antecedentes de un proceso, Historia Social de la Ciencia En Colombia, vol. VII (Bogotá: COLCIENCIAS, 1993).

8. Porter, Breve historia de la medicina.

9. Néstor Miranda Canal, "La medicina colombiana de 1867 a 1946", Historia social de la ciencia en Colombia. Medicina (II), ed. Emilio Quevedo, vol. VIII (Bogotá: Colciencias, 1993).

No. 75

3 Julio [190]5

Señores Doctores D. Joaquín Lombana y D. Luis María Rivas M., Profesores de anatomía 1a y 2a
 Presente.

Comunico á Uds. que la Facultad poseè un esqueleto nuevo, el cual está en poder del señor Dr. D. Guillermo Gomez, Profesor de Medicina operatoria, á quien deben ocurrir Uds. cuando necesitan este esqueleto para sus conferencias de Anatomía, siendo de advertir que es solamente para el servicio de los Profesores [para lo] que se usará de él.

Dios guarde á Uds.

[firma] Luis Felipe Calderón¹⁰

Adicionalmente, y como consecuencia de la pérdida de instrumental, libros y demás objetos de enseñanza médica durante la Guerra de los Mil Días (1899-1902), en los años siguientes los profesores de la Facultad buscaron adquirir diversos objetos

pedagógicos como modelos a escala, libros de consulta, atlas y tratados ilustrados, pósters, preparaciones anatómicas, instrumentos quirúrgicos y de laboratorio, etc., que permitieran complementar los estudios prácticos de anatomía.

.....
 10. "Carta dirigida a los profesores de Anatomía de la Facultad de Medicina". Facultad de Medicina. Archivo Histórico. Copiador de correspondencia 1899-1906. Registro 37; Caja 13; Carpeta 2; ff. 872.

Bogotá, Abril 5 de 1910

Señor N. Rouppert Sucess de Framont

París

Muy señor mío:

Tengo el gusto de enviar á Ud. la letra N°584.175 girada á mi favor contra el Crèdit Lyonnais por los Srs. Camacho Roldán & Tamayo, y endosada á favor de Ud. para que se sirva remitirme lo mas pronto que sea posible, los siguientes artículos, de acuerdo con su catálogo de 1909:

Un esqueleto de mujer articulado	f 100
Una cabeza desarticulada en caja de compartimentos	40
Una cabeza aserrada con siete cortes mostrando los senos. Los temporales se desarticulan para dejar ver los oídos medios e interno que se encuentran preparados.	60
Un oído interno y medio y sus dependencias con vasos y nervios	60
Total	260

Deducido el total de la factura y los gastos que su envío ocasione, se servirá Ud. poner á disposición de A. Maloine de Paris (librería) la suma de tres francos (f 3) para el envío de un libro que le pido. El excedente sírvase conservarlo en su poder para otro nuevo pedido que le haga.

El presente pedido puede Ud. dirigirlo al suscrito á la Escuela de Medicina de Bogotá, edificio de Santa Inés.

Soy de Ud. S.S.

[firma] Luis M. Rivas M.

Profesor de Anatomía¹¹

11. "Carta dirigida a N. Rouppert Sucess de Framont". Facultad de Medicina. Archivo Histórico. Copiador de correspondencia 1906-1912. Registro 180; Caja 1; Carpeta ; ff. 411.

Finalmente, a medida que se realizaban estudios anatómicos, autopsias y disecciones, en algunas Facultades se pensó en utilizar algunas piezas como material pedagógico para apoyar el desarrollo de las clases y así tratar de aprovechar al máximo los cadáveres disponibles:

[...] En el curso de Anatomía patológica se practican las autopsias de los individuos que mueren en el Hospital de San Juan de Dios, y esta parte de la enseñanza se dicta con toda regularidad, pero la necesidad de formar un museo con las piezas anatómicas que deben servir de base para las conferencias sobre esta importante rama de la Medicina, hace indispensable la construcción de un pequeño pabellon, adjunto al anfiteatro del curso, tanto mas urgente cuanto están para llegar los instrumentos que para la enseñanza de la parte micrografica se han pedido por indispensables, y no hay otro lugar donde pueda formarse el Laboratorio que complementa esa fundamental enseñanza.¹²

El arte y las disecciones anatómicas

La enseñanza de la anatomía y la práctica de las disecciones históricamente se han cruzado con las artes visuales. La representación del estudio del cuerpo como disciplina sincretiza elementos iconográficos del arte y la ciencia en diversas manifestaciones artísticas como la pintura, la fotografía, la ceroplastia, el dibujo y el grabado para exhibir la complejidad de la máquina corporal, y a su vez documenta la formación médica y científica. Estas imágenes constatan transformaciones cruciales tanto formales, como conceptuales en el marco de la historia del arte y la anatomía en el contexto global y local. Estas transformaciones son: la construcción de imágenes médicas fuera del taller o estudio del artista, realizadas directamente bajo la premisa

de la observación del objeto de estudio en el anfiteatro, la mayoría encargadas por médicos o Facultades de Medicina con el propósito de documentar y difundir en conocimiento anatómico. Estas imágenes evidencian la itinerancia entre el quehacer artístico y científico, el tema del cadáver como un libro abierto, y el registro de las prácticas médicas en Colombia.

Los retratos de las lecciones anatómicas (fotografías) que se encuentran exhibidas en la sala, son de alto valor estético y simbólico, ya que buscan exaltar el conocimiento científico, y a su vez la noble vocación de los facultativos, hecho que les da un valor indiscutible dentro de la historia médica y visual del país. Así, éstas representaciones y objetos funcionan como un testimonio y nos invitan a observar el cuerpo humano desde una mirada clínica. Esto permite ver las transformaciones de las prácticas de enseñanza médica, los cambios de los lugares donde se realizaban las disecciones (pasando por un cementerio, casas medianamente adaptadas, hasta anfiteatros universitarios). Las imágenes relacionadas con la observación anatómica permiten entender la importancia del estudio de las estructuras corporales de manera directa, dentro de los procesos de formación médica.

A manera de cierre

Esta nueva sala del Museo permite hacer un recorrido histórico, a partir de las piezas expuestas, por el pensamiento anatomopatológico introducido en Colombia a finales del siglo XIX y que guió el desarrollo de la enseñanza médica durante las primeras décadas del siglo XX. También es una invitación a conmemorar el compromiso de los estudiantes de medicina al enfrentarse al estudio del cadáver, como un ritual de iniciación necesario para comprender de cara el funcionamiento del cuerpo humano, los mecanismos vitales y la finitud de la existencia.

12. "Informe del Rector de la Facultad de Ciencias Naturales y Medicina al Ministro de Instrucción Pública". Facultad de Medicina. Archivo Histórico. Copiador de correspondencia 1906-1912. Registro 180; Caja 1; Carpeta 1; ff. 425-426.

Referencias

1. Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Medicina - Archivo Histórico.
2. Laín Entralgo, Pedro. *Historia de la medicina*. Madrid: Salvat Editores, 1978.
3. Miranda Canal, Néstor. "La medicina colombiana de 1867 a 1946". *Historia social de la ciencia en Colombia. Medicina (II)*. Ed. Quevedo, Emilio. Vol. VIII. Bogotá: Colciencias, 1993.
4. Porter, Roy. *Breve historia de la medicina. De la Antigüedad hasta nuestros días*. Bogotá: Taurus, 2004.
5. Quevedo, Emilio. *Medicina (I) Institucionalización de la medicina en Colombia 1492-1860: Antecedentes de un proceso. Historia Social de la Ciencia En Colombia. Vol. VII*. Bogotá: COLCIENCIAS, 1993.

MIEMBROS DE LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE COLOMBIA

Lista de Académicos por orden de Antigüedad

Miembros Honorarios residentes en Bogotá

Manuel Elkin Patarroyo M.	Jorge Reynolds Pombo
Gabriel Riveros Dueñas	Zoilo Cuéllar Montoya
Alonso Gómez Duque	Augusto Galán Sarmiento
Jaime Arias Ramírez	Fernando Ruiz Gómez
Guillermo Sánchez Medina	Helena Groot de Restrepo
Fernando Sánchez Torres	

Miembros Honorarios residentes fuera de Bogotá

Walter Gilbert	Enrique Moreno González
Roger Guillemín	Luis N. Ferreira
Eduardo Arciniegas	Pelayo Correa
Rodolfo Llinás Riascos	Alvaro Morales Gómez
Bernard Lown	Juan Ramón De La Fuente
Yuri Belenkov	Enrique Wolpert
Evgueni Chazov	Nubia Muñoz
Antonio Fernández de M.	Richard John Roberts
James C. Stanley	

Miembros de Número Residentes en Bogotá

Gabriel Toro González	Alberto Vanegas Saavedra
Tito Tulio Roa Roa	Orlando Pérez Silva
Jaime Escobar Triana	Mario Arturo González
Gonzalo López Escobar	Alberto Vélez van Meerbeke
Jorge E. Maldonado A.	David Vásquez Awad
Hugo A. Sotomayor Tribín	Remberto Burgos de la Espriella
Herman Esguerra Villamizar	Gustavo Landazábal
Germán Gamarra Hernández	Michel Faizal Geagea
Francisco J. Henao Pérez	Jorge Felipe Ramírez
Álvaro Rodríguez Gama	Jairo Reynales Londoño
Jaime Fandiño Franky	Guillermo Sánchez Vanegas
Gabriel Carrasquilla G.	Oswaldo Borrás Gaona
Antonio Iglesias Gamarra	Gustavo A. Quintero H.
Ricardo Salazar López	Herman Redondo Gómez
José Antonio Lacouture D.	Robin Germán Prieto Ortiz
Martalucía Tamayo Fernández	Horacio Giraldo Estrada
Eduardo Álvarez Peñalosa	Carlos Arturo Álvarez Moreno
Augusto Peñaranda Sanjuán	Ernesto Andrade Pérez
Alfonso Sánchez Medina	Alejandro Niño Murcia
César Alberto Jáuregui Reina	Martha P. Rodríguez
Manuel G. Uribe Granja	

Miembros de Número residentes fuera de Bogotá

Jaime Gómez González	Jaime Forero Gómez
Alfredo Jácome-Roca	Miguel Orticoechea Aguerre
Roberto Liévano Perdomo	Rafael Alarcón Velandia
Humberto Aristizábal Giraldo	Arnulfo Rodríguez Cornejo
Luis Rafael Caraballo García	Hernán Urbina Joiro
Jaime Eraso López	César Arroyo Eraso
Carlos Cortés Caballero	Eduardo Jaramillo Carling
Manuela Berrocal Revueltas	Juan Daniel Ordoñez Ordoñez
Darío Morón Díaz	Pío Iván Gómez Sánchez
	Álvaro Monterrosa Castro

Miembros Correspondientes Extranjeros

George M. Halpern	Pablo A. Pulido Marvin
Juan José Gagliardino	José López
José María Paganini Jorge Yunis	Patricio López Jaramillo
Daniel Jácome-Roca	Mario Paredes Suárez
Alejandro Villalobos F.	Enrique M. Beveraggi
Francisco José Mardones	Eduardo Barboza
Adolfo Firpo Betancourt	José Rodríguez Coura
Joaquín Salcedo Aldrete	Rafael Muci Mendoza
Julio Ceitlin	Francisco López Muñoz
Rolando Calderón Velasco	Kai Uwe Lewandrowski
Norman I. Maldonado	

Miembros Correspondientes residentes en Bogotá

Fernando Guzmán Mora	Margaret Ordóñez de Danies
Vicente González R.	Guillermo Ortiz Ruiz
Francisco Javier Leal Q.	Gloria Arias Nieto
Ángela González Puche	Rodolfo Vega Llamas
Germán Durán Avendaño	Luis Fernando Cifuentes Monje
Jesús Alberto Gómez Palacino	Germán Forero Bulla
Hernando Sarasti Obregón	Roberto D'Achiardi Rey
Fabio Varón Vega	Alvaro Casallas Gómez
Luis Fernando Giraldo Cadavid	Franklin José Espitia de la Hoz
Jaime Alvarado Bestene	Andrés Caballero Arteaga
Diego Andrés Rosselli Cock	Enrique Ardila Ardila
Ricardo Rueda Sáenz	John Mario González
Ramón Abel Castaño Yepes	Alejandro Casas Herrera
Eduardo Londoño Schimmer	Álvaro Adolfo Faccini
Francisco Núñez León	Ivonne Jeannette Díaz Yamal
Mario Bernal Ramírez	Luis María Murillo Sarmiento
Luis Eduardo Cavelier C.	Andrés F. Cardona Zorrilla
Camilo Uribe Granja	José Joaquín Caicedo Mallarino
German Riaño Gamboa	Jorge Hernando Ulloa Herrera
Elizabeth García Gómez	Luz Marcela Celis Amortegui
Pablo Rosselli Cock	Mario Gabriel Torres Calixto
Alberto Barón Castañeda	Pedro Felipe Ibarra Murcia
Alberto Gómez Gutiérrez	Luis Carlos Domínguez Torres
Ernesto J. Otero Leongómez	Robin Alonso Rada Escobar
Ariel Iván Ruiz Parra	Natalia Hernández Mantilla
Ricardo Martín Orjuela	José Ricardo Navarro
Miguel Ronderos Dumit	Carlos Pérez Díaz
Luz Helena Sánchez Gómez	Daniel Fernández
Francisco José Yepes Lujan	Alejandro Bautista
Luis Antonio Gómez Cadena	Carlos Eduardo López Valderrama
Juan Manuel Anaya C.	Fernando Raffan Sanabria
María Claudia Ortega López	William Omar Contreras López
Adriana Rojas Villarraga	Alejandra de la Torre Cifuentes
Ángela María Ruiz S.	Enrique Melgarejo Rojas
Arecio Peñaloza Ramírez	Alvaro Franco Zuluaga
Luis Eduardo Fandiño Franky	

Miembros Correspondientes residentes fuera de Bogotá

Hugo Calderón Villar	Diana Patricia Díaz Hernández
Braulio Mejía	Miguel Antonio Mesa Navas
David Bersh Escobar	Mauricio Vasco Ramírez
Gustavo Román Campos	Juan Guillermo Tamayo Maya
Andrés de Francisco Serpa	Jorge Eduardo Rico Fontalvo
Magdalena Serpa de Cavelier	Alejandro Vargas Gutiérrez
José Nader Nader	Luis Gabriel Cuervo
Ricardo García Bernal	Julio César Delgado Cobos
Zoilo Cuéllar Sáenz	Hernando Vargas Uricoechea
Ricardo Cardona Villa	Lina María Triana Lloreda
Jaime Eduardo Bernal Villegas	
Alejandro Jadad Bechara	

Miembros Asociados

Felipe Guhl Álvaro Muñoz
Beatriz Suárez de Sarmiento
Sonia Echeverri de Pimiento
Elmer Escobar Cifuentes
Gonzalo Correal Urrego

Luis Alejandro Barrera A.
Patricia Savino Lloreda
Miguel de Zubiría Samper
Germán Velásquez Arango
Luis Carlos Villamil Jiménez

CAPÍTULOS DE LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

CAPÍTULO DEL ATLÁNTICO

Presidente: Julio Mario Llinás

Miembros Activos

Álvaro Peinado Vila
Carlos Barrera Guarín
Carlos López Pinto
Carlos Tache Zambrano
Jaime Castro Blanco

Jesús Pérez García
Ana María Segura
Libardo Diago Guerrero
Teobaldo Coronado
Rubén Darío Camargo Rubio

CAPÍTULO DE CÓRDOBA

Presidente: Álvaro Bustos González

Alejandro Giraldo Ríos
Antonio Jiménez Larrarte
Fernando Larios Díaz
Francisco Rodríguez Yances
Gabriel Milanés Gallo
Heiser Arteaga Pautt
Humberto Manuel González
Jairo Llorente Genes
Jorge Ordosgoitia Santana
Jorge Zapateiro Pérez
José A. Maroso Guzmán

José Luis Buelves B
José Luis Méndez Méndez
José Porto Valiente
Juan Carlos De Giovanni
Lázaro Pérez Estarita
Luciano Lepesqueur Gossain
María Alejandra Espinosa Sandoval
Rolando Bechara Castilla
Víctor Otero Marrugo
Tatiana Espinosa Espitia

CAPÍTULO DE HUILA

Presidente: Jimmy E. Numa Rodríguez

Alberto E. Trespalacios
Alfredo Hernán Bahamón
Antonio Acevedo Ángel
Efraím Amaya Vargas
Fravio Vargas Tovar
Germán Liévano Rodríguez
Gilberto Astaiza
Giovanny Lastra
Héctor Adolfo Polanía

Jimmy E. Numa Rodríguez
Luis Alberto Amaya
Luis Augusto Puentes M.
Luis Guillermo Cano
María del Pilar Peña
Raúl Darío Rodríguez A.
Rodrigo Lara Sánchez
Silvia Madi Buitrago

CAPÍTULO DE NARIÑO

Presidente: Emma Guerra Nieto

Filipo Morán Montenegro
Álvaro de Jesús Villota Viveros
Cástulo Cisneros
Edgar Villota Ortega
Emma Guerra Nieto

Guillermo Arturo Patiño Bravo
Jorge Martínez
José María Corella
Luis Enrique Becerra
Ricardo Guzmán M.

CAPÍTULO DEL TOLIMA

Presidente: Rodrigo Rubio Rubio

Fernando Espinosa Tovar
Gentil Gómez Mejía
Juan Carlos Rodríguez Pulido
Juan Ruiz Schinitter

CAPÍTULO NORTE DE SANTANDER

Presidente: Marco O. Fonseca González

Álvaro Granados Díaz
Angélica Lizcano
Carlos Iván Peñaranda Gómez
Francisco Ramírez
Hernando A. Villamizar Gómez
Ise Hartmann de Yañez
Jairo Lizarazo
Jesús Antonio Chaustre Buitrago
Jorge Uribe Calderón
José Antonio Assaf Elcure
José Eustorgio Colmenares Ossa
José Manuel Pinzón Rojas

Luis Felipe Matamoros Barreto
Luis Fredy Vergel Torrents
Manuel Moros
Marcel Quintero
Mario Izquierdo Sandoval
Miguel Chahin
Oscar Antonio Parada Parada
Rafael Alberto Fandiño Prada
Rafael Darío Rolón Duarte
Raúl Colmenares
Sergio Enrique Urbina

CAPÍTULO DEL QUINDÍO

Presidente: Roberto Estefan Chehab

Adonirán Correal Barrios
Alexander H. Colorado Q.
Ángela L. Londoño Franco
Arley Gómez López
Aura Sofía Arbeláez Giraldo
David Alberto Ossa Pizano
Diego Gutiérrez Mejía
Edgar Manuel Carvajal Rojas
Edgar Sabogal Ospina
Gregorio Sánchez Vallejo
Guillermo Ernesto José Ramírez C.
Hernán Jaramillo Botero
Jaime Sánchez Vallejo
Jairo Alberto Malagón Ortiz
Jairo Humberto Sanabria Vásquez

John Carlos Castaño Osorio
Jorge Enrique Gómez Marín
Juan Carlos Vélez Sáenz
Juan Farid Sánchez López
Marco Alfonso Nieto García
Néstor Ricardo Botía Silva
Omar Botero Patiño
Óscar A. Colonia Gutiérrez
Óscar A. Bonilla Sepúlveda
Patricia Landazuri
Rafael E. López Mogollón
Rafael Fernando Parra Cardona
Silvia Isaza Restrepo
Sol Patricia Castañeda Rubio

CAPÍTULO DE RISARALDA

Presidente: Fabio Salazar Jaramillo

Alberto Franco Vélez
Álvaro Ardila Otero
Carlos Alberto Isaza
Carlos A. Orrego Gómez
Edgar Beltrán Salazar
Eduardo Ramírez Vallejo
Ehumir Téllez Martínez
Héctor Arteaga Pacheco

Jorge Luis Aldana
José Antonio Márquez
Juan Carlos Mesa E.
Juliana Buitrago Jaramillo
Luis Alberto Marín Gómez
Luis Fernando Restrepo A.
María Cristina Cardona de M.
Rodrigo Posada Trujillo

CAPÍTULO DE SANTANDER

Presidente: José Luis Osma Rueda

Álvaro Yepes
Arnulfo Rodríguez
Boris Eduardo Vesga Angarita
Carlos Cortés Caballero
Elieth del Socorro Gómez A.
Gabriel Jesús Gutiérrez Giraldo
Gerardo González Vesga
Germán Duarte Hernández
Germán Gamarra H.
Jesús Solier Insuasty Enríquez

Juan Daniel Ordóñez Ordóñez
Juan José Cañas Serrano
Julio César Mantilla Hernández
Luis Ernesto Téllez Mosquera
Mauricio Duarte Vergara
Miguel Ángel Alarcón
Myriam Serrano Arenas
Patricia Elvira Arria Rada
Ricardo Molina Valencia
Rosendo Castellanos Suárez

ACADEMIAS REGIONALES

ACADEMIA DE MEDICINA DE MEDELLIN

Presidente: Giovanni García Martínez

Miembros Honorarios Especiales

Alberto Uribe Correa
Antonio Yepes Parra
Bernardo Chica Molina
Carlos Moran Villota
Fernando Álvarez Echeverri
Francisco Javier Lopera Restrepo
Hildebrando Mejía Mesa
Iván Darío Vélez Atehortúa
Jaime Restrepo Cuartas

Miembros Honorarios

Álvaro Cardona Saldarriaga
Angela Restrepo Moreno
Carlos Alberto Gómez F.
Carlos José Jaramillo
Carlos Santiago Uribe Uribe
Cesar Augusto Giraldo Giraldo
Germán Campuzano Maya
Giovanni García Martínez
Helena Espinosa de Restrepo
Hernando Posada González
Luciano Alejandro Vélez A.
Luis Alberto Correa C.

Miembros de Número

Carlos Arturo Aguirre Muñoz
Diana Patricia Díaz Hernández
Domingo Iván Caraballo Gracia
Elkin Martínez López
Emilio Alberto Restrepo Baena
Fabio Sánchez Escobar
Fernando Londoño Martínez
Guillermo Henao Cortés
Héctor Manrique Valencia
Humberto Aristizábal Giraldo
John Jairo Bohórquez Carrillo
Jorge Eduardo Rico Fontalvo
Juan Carlos Restrepo Gutiérrez

Miembros Correspondientes

Alejandro Vargas Gutiérrez
Álvaro Mercado Juri
Fernando Londoño Posada
Jesús Dapena Botero
José Rodrigo Restrepo González
Lucas Bojanini Acevedo

Jairo García Gómez
Javier Tamayo Jaramillo
José María Maya Mejía
Luis Fernando García Moreno
María Patricia Arbeláez Montoya
Óscar Álvarez Barrera
Pablo Alejandro Vélez Restrepo
Silvia Blair Trujillo
Yolanda Torres de Galvis

Luis Fernando Gómez Uribe
Mario Melguizo Bermúdez
Pablo Robles Vergara
Ramiro Vélez Ochoa
Rodrigo Ángel Mejía
Santiago Eugenio Acebedo A.
Tiberio Álvarez Echeverri
Vilma Piedrahita de Mejía

Juan Guillermo Tamayo
Ligia Montoya Echeverri
Luis Fernando Botero
Luis Javier Castro Naranjo
Marcos Restrepo Isaza
María Fernanda Álvarez B.
Miguel Antonio Mesa Navas
Nicolas Jaramillo Gómez
Olga Lucia Restrepo Espinosa
Oscar Sierra Rodríguez
Rocio Gomez Gallego

ACADEMIA DE MEDICINA DE CARTAGENA

Presidente: Benjamín Blanco Martínez

Miembros Honorarios

Alberto Zabaleta Lombana
Fernando Sánchez Torres

Miembros de Número

Aiken Betancourth Piñeres
Álvaro Monterrosa Castro
Aquilés González D. Filipo
Benjamín Blanco Martínez
Darío Morón Díaz
Emilio Juan Bechara
Francisco Herrera Sáenz
Heli Hernández Ayazo
Hernán Urbina Joiro
Jaime Barrios Amaya

Miembros Correspondientes

Álex González Grau
Carlos García del Río
Edwin Maza Anaya
Gilberto Suárez González
Gustavo Méndez Carlos

Luis Yázaray Cogollo
Jaime Eduardo Bernal Villegas

José Abisambra Socarrás
Francisco Juan Montes
Luis Caraballo Gracia
Manuela Berrocal Revueltas
Mario Mendoza Orozco
Miguel Ghisays Ganen
Pedro Pérez Rosales
Ramiro Tenorio Tuiran
Raúl Vargas Moreno
Uriel Mathieu Fortich

Henry Vergara Sagbinni
Igor Bonnet Palencia
Libardo Diego Guerrero
Nelson Alvis García

ACADEMIA DE MEDICINA DE CALDAS

Presidente: Hernando García Zabala

Miembros Honorarios

Mario Orozco Hoyos
Jahir Giraldo Gonzalez

Jorge Vargas Gomina

Miembros de Número

Antonio Duque Quintero
Adriana Del Pilar Arcila Rivera
Bernardo Ocampo Trujillo
Jorge Raad Aljure
Cecilia Correa de Ramírez
Norman Ramírez Yusti
Felipe Marulanda Mejía
Horacio Villegas Villegas
Hernando García Zabala
Hernán Darío Salazar
Óscar Jaramillo Robledo
Juan Manuel Giraldo Santacoloma
Jorge Rafael Villamizar
Guillermo López Guarnizo
Fernando Gómez Montes
José Fernando Gómez Rendón
Gabriel Eduardo Saffón
Herman Rodríguez Hoffman
Óscar Salazar Gómez
Orlando Mejía Rivera

Natalia García Restrepo
Carlos Alberto Montoya
Martín Rodrigo Cardona Marín
José Norman Salazar González
Luisa María Villegas T.
Mauricio Jabela Sotelo
José Arnobi Chacón Cardona
Juan Carlos Marín M
Gilberto Gamboa Bernal
Claudia Patricia Jaramillo
Ángel Carlos Eduardo Gómez
Vera Juan Felipe Valencia Ríos
Cristian Camilo Giraldo Ramírez
Luz Emilia Restrepo Marín
Gentil Gómez Mejía
Mauricio Calderón Marulanda

Miembros Correspondientes

Campo Elías Castillo Pinilla
Alberto Hernández Suárez
Gimena Mejía Arango
Claudia Patricia Henao
Lerma Alberto Gómez Giraldo
Mauricio Hernando Valencia
César Augusto Restrepo
Orbert Ernesto Ramírez
Carlos Alfonso Polo Galíndez
Julia Inés Mesa Villegas

Jaime Andrés Rodríguez Bermúdez
Mauricio Hernando Valencia Agudelo
Jorge Iván Marín Uribe
Kevin Fernando Montoya Quintero
Alejandro Echeverry Betancourth
Isabel Cristina Mesa Francoa

Miembros Inactivos

De Número

Andrés Ignacio Chala Galindo
Germán Olarte Echeverry
Luis Fernando Gómez Restrepo
Dora Inés Molina de Salazar
Colombia Quintero de Pérez
Hernan Calderón Ocampo

Correspondientes

Carlos Humberto Orozco Téllez
Julián Antonio Gómez Bohórquez
Jimmy Andrés Gallego Ramírez
Diana María Otálvaro Trejos
Jaime Alberto Restrepo Manotas
Olga Marina Restrepo Jaramillo
Julian Salgado

ACADEMIA DE MEDICINA VALLE DEL CAUCA

Presidente: Héctor Mario Rengifo Castillo

Miembro Honorario Fundador

Rodrigo Guerrero Velasco

Miembro Honorario

Antonio José Montoya Casella

Miembros de Número

Adolfo León Vera Delgado
Aura Liliana Arias Castillo
César Iván Varela Hernández
Diego Sarmiento Marulanda
Héctor Mario Rengifo Castillo

Julián Alberto Herrera Murgueitio
Libardo Helí Bravo Solarte
Luis Hernando Moreno Macías
Néstor Harry Amoroch Pedraza
Víctor Manuel Salamanca Solís

Miembros Correspondientes

Ignacio Alberto Concha Eastman
Jaime Manuel Restrepo Restrepo
José Mauricio Ocampo Chaparro
José Óscar Gutiérrez Montes Pedro
José Villamizar Beltrán

Miembros Asociados

Diego Germán Calero Llanes
María Cecilia Arturo Rojas

ASOCIACIONES Y SOCIEDADES CIENTÍFICAS AFILIADAS A LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

- Academia Colombiana de Pediatría y Puericultura
- Asociación Colombiana de Cirugía
- Asociación Bogotana de Obstetricia y Ginecología
- Asociación Bogotana de Perinatología
- Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología
- Asociación Colombiana de Angiología y Cirugía Vascular
- Asociación Colombiana de Cirugía de la Mano
- Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica
- Asociación Colombiana de Endocrinología
- Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva
- Asociación Colombiana de Gastroenterología
- Asociación Colombiana de Gerontología y Geriatria
- Asociación Colombiana de Ginecología y Obstetricia
- Asociación Colombiana de Hepatología y Coloproctología
- Asociación Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación
- Asociación Colombiana de Medicina Interna
- Asociación Colombiana de Medicina Legal y Ciencias Forenses
- Asociación Colombiana de Neurología
- Asociación Colombiana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, Maxilofacial y Estética facial, ACORL
- Asociación Colombiana de Parasitología y Medicina Tropical
- Sociedad Colombiana de Psicoanálisis
- Asociación Colombiana de Psiquiatría
- Asociación Colombiana de Radiología Nacional
- Asociación Colombiana de Reumatología
- Asociación Colombiana de Sociedades Científicas
- Asociación Colombiana de Toxicología Clínica
- Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor
- Corporación Centro Regional de Población - CCRP
- Federación Colombiana de Asociaciones de Obstetricia y Ginecología, FECOLSOG
- Federación Colombiana de Asociaciones de Perinatología FECOPEN
- Instituto Colombiano del Sistema Nervioso - Clínica Monserrat
- Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación
- Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular
- Sociedad Colombiana de Cirugía Ortopédica y Traumatología
- Sociedad Colombiana de Cirugía Pediátrica
- Sociedad Colombiana de Cirugía Plástica, Estética, Maxilofacial y de la Mano
- Sociedad Colombiana de Oftalmología
- Sociedad Colombiana de Pediatría
- Sociedad Colombiana de Urología
- Sociedad de Cirugía de Bogotá. Hospital San José
- Asociación Colombiana de Menopausia

INDICACIONES PARA LOS AUTORES

Forma y preparación de manuscritos

1. Requisitos generales

Los trabajos enviados a la revista MEDICINA se deben ajustar a los requisitos uniformes para los manuscritos sometidos a revistas biomédicas establecidos por el International Committee of Medical Journal Editors, disponibles en el sitio web: <https://goo.gl/GzWnk8>

El trabajo se debe presentar en un documento word tamaño carta (21,5 x 27,5 cm), dejando en margen de al menos 2 cm en los cuatro bordes, tamaño de letra de 12 puntos con espaciado sencillo y fuente Times New Roman. Las páginas deben ser numeradas en el ángulo superior derecho, empezando por la página del título. Los artículos postulados a la revista se reciben mediante la plataforma Open Journal System del portal de la revista: <https://revistamedicina.net/ojsanm/index.php/Medicina> o a través del correo electrónico revistamedicina@anmdocolombia.org.co de la revista. Se reciben artículos en español e inglés.

En el envío del artículo por el portal OJS se deben realizar los siguientes pasos:

1. Verificar el cumplimiento de la lista de requisitos que aparece en el paso 1 del envío OJS y al final de este documento.
2. Cargar el documento.
3. Incluir todos los metadatos del artículo: autores, filiación correo electrónico; título, resumen, palabras clave y referencias.
4. Cargar los archivos complementarios (Declaración de originalidad, Acuerdo de cesión de derechos, Declaración de cumplimiento normatividades éticas, Carta remi soria), los cuales pueden descargar de la página web o solicitarse a través del correo electrónico revistamedicina@anmdocolombia.org.co

2. Tipos de artículos y estructura general

Los artículos editados por la revista Medicina responden a las siguientes tipologías:

2.1. Investigación original

Artículo que presenta, de manera detallada, los resultados originales de proyectos de investigación. Debe ser un trabajo inédito que aporte nueva información sobre aspectos específicos y contribuya de manera relevante al conocimiento científico. La estructura generalmente utilizada consta de cinco secciones: introducción, materiales y métodos, resultados, discusión y conclusiones. La longitud sugerida es de 3.000 palabras (excluyendo tablas y figuras) y el número máximo de referencias sugeridas es 50. No hay restricción de tablas y figuras,

las cuales son recomendadas, sin que la información en estas sea redundante con la información que se plantee en el texto.

2.2. Artículo breve

Documento breve que presenta resultados originales finales preliminares o parciales de una investigación científica o tecnológica que, por lo general, requiere de una pronta difusión. La estructura generalmente utilizada consta de cinco secciones: introducción, materiales y métodos, resultados, discusión y conclusiones. El artículo debe ser inédito y estar escrito en español. Su longitud máxima no debe exceder las 1.000 palabras y 20 referencias.

2.3. Artículo de revisión

Documento resultado de una investigación terminada donde se analizan, sistematizan e integran los resultados de investigaciones publicadas o no publicadas sobre un tema específico con el fin de dar cuenta de los avances y tendencias de desarrollo en el campo. Se caracteriza por presentar una cuidadosa revisión bibliográfica de la literatura médica.

La revisión debe incluir un resumen con énfasis en el significado de los hallazgos recientes, una introducción al tema señalando hitos pasados y desarrollos presentes, describir la metodología utilizada y exponer una discusión a partir de los hallazgos realizados. La revisión debe incluir un análisis crítico de la literatura y datos propios de los autores. Responde a una estructura flexible. La longitud sugerida es de 3.000 palabras (excluyendo tablas y figuras) sin restricción en el número de referencias. Se sugiere el uso de tablas y figuras que ilustren la revisión sin que sean redundantes con el texto.

2.4. Artículo de reflexión

Documento que presenta los resultados de una investigación, desde una perspectiva analítica, interpretativa o crítica del autor, sobre un tema específico en el que se recurre a fuentes originales. También se incluyen ensayos y artículos de reflexión sobre temáticas relacionadas con la medicina y el área de la salud. Su longitud máxima no debe exceder las 1.500 palabras y 20 referencias.

2.5. Reporte de caso

Documento que presenta los resultados de un estudio sobre una situación particular con el fin de dar a conocer experiencias técnicas y metodológicas consideradas en un caso específico; incluye una revisión breve de la literatura relevante. Junto a su postulación debe anexarse el Formato de cumplimiento de normatividades éticas. Responde a una estructura flexible. Su longitud máxima no debe exceder de 1.000 palabras y 20 referencias. Se sugiere al menos una figura y una tabla.

2.6. Carta al editor

Texto en el que se expresan posiciones críticas, analíticas o interpretativas sobre los documentos publicados en la Revista que, a juicio del Comité Editorial, constituyen un aporte importante a la discusión del tema por parte de la comunidad científica de referencia. Responde a una estructura flexible. Su longitud máxima no debe exceder las 400 palabras y máximo 5 referencias.

2.7. Historia de la medicina

Artículos relacionados con la historia de la medicina que se consideren aportes valiosos para las ciencias biomédicas, responden a un soporte bibliográfico y argumentativo suficientemente desarrollado. Responde a una estructura flexible.

2.8. Reseña bibliográfica

Texto escrito por un experto. Se presenta y analiza de forma resumida el contenido de un libro de interés para los lectores de la revista. Responde a una estructura flexible.

2.9. Obituarios

Texto escrito por un profesional del área, en homenaje o póstumo a algún académico de la institución fallecido. Responde a una estructura flexible.

DE LA ACADEMIA

Textos en los que se desarrollan temáticas relacionadas con las actividades de la Academia Nacional de Medicina de Colombia. Responden a una estructura flexible.

3. Estructura y organización de los artículos

3.1. Página inicial

La primera página del manuscrito debe contener:

- a. Título del trabajo en español e inglés: debe ser conciso, pero informativo sobre el contenido central de la publicación.
- b. El o los autores, identificados con sus nombres y apellidos completos. Al término de cada nombre de autor debe ir un número en superíndice para identificar su filiación.

Filiación de los autores: grados académicos (título de pregrado y último posgrado); nombre de la o las secciones, departamentos, servicios e instituciones a las que perteneció dicho autor durante la ejecución del trabajo; ciudad, país.
- c. Nombre, dirección, teléfono con los indicativos o códigos correspondientes, ciudad, país y correo electrónico del autor principal o el autor con el que se va a establecer la comunicación durante el proceso.

3.2. Resumen

Resumen de no más de 300 palabras de extensión que recoge los propósitos del estudio o investigación, el material y métodos empleados, los resultados principales y las conclusiones más importantes. Debe figurar la versión en español e inglés. Se debe utilizar el modelo de resumen estructurado y no emplear abreviaturas no estandarizadas.

3.3. Palabras clave

Los autores propondrán entre 3 y 6 palabras claves, las cuales deben figurar en la lista de los descriptores DeCS, en español, y MeSH, en inglés; accesibles en <http://decs.bvs.br/> y <http://www.nlm.nih.gov/mesh/> respectivamente.

3.4. Introducción

Sintetiza la racionalidad del estudio y expresa el propósito del trabajo. Es recomendable solo citar las referencias bibliográficas que sean estrictamente concernientes al estudio.

3.5. Materiales y métodos

Dan cuenta de la selección de los sujetos estudiados: pacientes o animales de experimentación, órganos, tejidos, células, etc., y sus respectivos controles. En este apartado, se identifican los métodos, instrumentos o aparatos y procedimientos empleados con la precisión adecuada para permitir a otros observadores que reproduzcan sus resultados.

Si se emplearon métodos establecidos de uso frecuente (incluyendo métodos estadísticos) es preferible nombrarlos y citar las referencias respectivas. Cuando los métodos han sido publicados, pero no son bien conocidos, se deben proporcionar las referencias y anexar una breve descripción.

Si los métodos son nuevos o se aplicaron modificaciones a métodos establecidos deben describirse con precisión, justificando su empleo y enunciando sus limitaciones.

Siempre que se hayan realizado experimentos en seres humanos es necesario hacer explícito si los procedimientos respetaron normas éticas acordadas en la Declaración de Helsinki (actualizada en 2013) y si los casos fueron revisados y aprobados por un comité *ad hoc* de la institución en la cual se efectuó el estudio. Cuando lo soliciten los editores, los autores deberán adjuntar el documento de aprobación respectivo. Los estudios en animales de experimentación se deben acompañar de la aprobación por el respectivo Comité de Ética.

Asimismo, es preciso identificar los fármacos y compuestos químicos empleados con su nombre genérico, sus dosis y vías de administración; y a los pacientes mediante números correlativos. En ningún caso el autor debe mencionar las iniciales de los nombres de los pacientes ni los números de fichas clínicas del hospital. Es preciso señalar el número de pacientes o de observaciones, los métodos estadísticos empleados y el nivel de significación elegido previamente para juzgar los resultados.

3.6. Los resultados

Los resultados deben presentarse siguiendo una secuencia lógica y concordante. Los datos se pueden mostrar en tablas o figuras, pero no simultáneamente en ambas. Se pueden destacar las observaciones importantes en el texto evitando repetir los datos que se presentan en las tablas o figuras. El autor debe evitar mezclar la presentación de los resultados con la discusión, la cual se debe incluir en la sección respectiva.

3.7. Discusión

Se deben discutir aquellos aspectos nuevos e importantes que aportan el artículo y las conclusiones que se proponen a partir de ellos. Es preciso hacer explícitas las concordancias o discordancias de los hallazgos con las limitaciones comparándolas con otros estudios relevantes. Es pertinente buscar que las conclusiones correspondan con los propósitos del estudio propuestos en la Introducción. Es recomendable evitar formular conclusiones que no estén respaldadas por los hallazgos.

3.8. Conflictos de interés

Indique si los hay o no.

3.9. Financiación

Indique si la hubo o no.

3.10. Agradecimientos

Expresa el agradecimiento a las personas e instituciones que hicieron contribuciones sustanciales al trabajo. Los autores son responsables por la mención de personas o instituciones a quienes los lectores podrían atribuir un apoyo a los resultados del trabajo y sus conclusiones.

3.11. Referencias

Recoge las referencias en el orden en que se las menciona por primera vez en el texto. Se identifican mediante números arábigos escritos entre paréntesis al final de la frase o párrafo en que se les alude. Las referencias que sean citadas únicamente en las tablas o en las leyendas de las figuras se deben numerar en la secuencia que corresponda a la primera vez que se citen en el texto. No se aceptan referencias no publicadas. Los autores son responsables de la exactitud de sus referencias.

El formato de citación es el aceptado por el International Committee of Medical Journal Editor (ICMJE) en los *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* (normas Vancouver). Se recomienda incluir los números DOI. Pueden verse ejemplos en el siguiente link: <https://goo.gl/XdCdmS> o en el manual de citación que puede solicitarse a través del correo electrónico revistamedicina@anmdecolombia.org.co

En el caso de los artículos de revisiones, estos deben tener un mínimo de 50 referencias.

3.12. Tablas

Cada tabla debe presentarse dentro del documento e inmediatamente después de mencionarla, no al final del documento a manera de apéndice; numérelas en orden consecutivo y asígneles un título que explique su contenido sin necesidad de buscarlo en el texto. Sobre cada columna coloque un encabezamiento corto o abreviado. Para todas las abreviaturas no estándar, y cuando se requiera, use notas aclaratorias y agréguelas al pie de la tabla. El formato de presentación es en borde sencillo y la misma fuente del texto. Se aceptan seis tablas o figuras como máximo. Se recomienda citar en caso que no sea una elaboración propia y si lo es debe figurar explícitamente.

3.13. Figuras

Se denomina Figura cualquier ilustración que no sea tabla (p. ej. gráficos, radiografías, electrocardiogramas, ecografías, fotografías, dibujos, esquemas, etc.). Los gráficos deben ser dibujados por un profesional o empleando un programa computacional adecuado, pues se deben presentar con una resolución mínima de 300 dpi. Las figuras deben aparecer tanto en el texto, inmediatamente después de ser nombrada, como en un archivo adjunto en blanco y negro cuando sea posible. Las letras, números, flechas o símbolos deben ser claros, nítidos y tener un tamaño suficiente para que sean legibles cuando la figura se reduzca de tamaño en la publicación. Los títulos y leyendas no deben aparecer en la figura, sino que se incluirán debajo de la misma.

Los símbolos, flechas o letras empleadas en las fotografías de preparaciones microscópicas deben tener tamaño y contraste suficientes para distinguirlas de su entorno. Cada figura debe citarse en el texto en orden consecutivo. Si una figura reproduce un material ya publicado se debe señalar la fuente de origen y es preciso obtener permiso escrito del autor y del editor para reproducirla en el trabajo. Las fotografías de personas deben cubrir parte(s) de su rostro para proteger su anonimato, de lo contrario el autor debe enviar copia de la carta de autorización para su publicación.

3.14. Unidades de medida

Es recomendable utilizar unidades correspondientes al sistema métrico decimal y seguir las aceptadas internacionalmente.

4. Formatos:

4.1 Declaración de originalidad;

4.2 Garantías y cesión de derechos;

4.3 Declaración de cumplimiento normatividades éticas;

4.4 Carta remisoría

Los documentos deben ser entregados junto con el manuscrito original, cualquiera sea su naturaleza: artículo de investigación, caso clínico, artículo de revisión, carta al editor u

otra, proporcionando los datos solicitados, la identificación y firmas a mano de los autores. Estos formatos están disponibles en español e inglés y los puede descargar desde la plataforma de la Revista Medicina: Link <https://revistamedicina.net/ojsanm/index.php/Medicina/about/submissions> o los puede solicitar a través del correo electrónico revistamedicina@anmdocolombia.org.co

5. Sobre la evaluación por pares

Los trabajos presentados son sujetos inicialmente a una evaluación por parte del Comité Editorial, de la adecuación a los requisitos formales exigidos por la revista, señalados en el apartado Indicaciones para los autores. En todo caso, los artículos deben ser inéditos y no se aceptan traducciones de artículos ya publicados en otras revistas. Una vez certificado el cumplimiento de los requisitos formales, los documentos se someten a evaluación por pares académicos en la modalidad de doble ciego. La nómina de árbitros consultados para el volumen se publica una vez al año en el número final.

Durante el proceso, el Comité Editorial asigna dos o más pares evaluadores expertos en las temáticas desarrolladas en cada artículo. El plazo máximo para la emisión del concepto por pares es de 20 días calendario a partir de la aceptación de la solicitud de evaluación. Si el artículo es rechazado, se notificará a los autores y se les hará envío de los conceptos para su consideración. Para ser aprobado, el artículo deberá contar con mínimo dos conceptos aprobatorios (publicar con cambios, publicar sin modificaciones). En caso de disenso, se enviará el material a un par académico extra para tomar una decisión final: aceptar o rechazar. Una vez se cuenta con las dos evaluaciones, se enviarán los conceptos al autor para realizar las adecuaciones a que haya lugar; el autor y el editor gozan de la libertad para aplicar aquellos cambios que consideren relevantes. Una vez recibidas las evaluaciones se contará con un plazo máximo de cinco días calendario para la corrección del texto.

Una vez recibido el artículo con cambios, será enviado al proceso de corrección de estilo y diagramación, tras lo cual, se les compartirá a los autores para su aprobación final. Los autores deberán responder en un plazo no mayor a tres días calendario con sus apreciaciones.

ÍNDICE DE TEMAS Y AUTORES

VOLUMEN 45 NÚMERO 1 - 4 (140 -143) AÑO 2023

EDITORIALES

Sesquicentenario Academia Nacional de Medicina	7
Germán Gamarra Hernández	
De los cambios	11
Juan-Manuel Anaya Cabrera	
Editorial.....	113
Patricia Savino Lloreda	
Editorial.....	417
Juan-Manuel Anaya	
Applications of single-cell multi-omics in cancer research	621
<i>Aplicaciones de la multiómica de célula única en la investigación del cáncer</i>	
Oscar Arrieta, Rafael Rosell, Andrés F. Cardona	
Priorities for cancer research and innovation in low- and middle-income countries.....	627
<i>Prioridades de la investigación e innovación en cáncer en los países con ingresos medios y bajos</i>	
Liliana Gutiérrez, Briegel de las Salas, Natalia Sánchez, Luis Ruez, Oscar Arrieta, Andrés F. Cardona	
Biopsias líquidas en cáncer: ¿estamos preparados para remplazar el tejido tumoral?	634
<i>Liquid biopsies in cancer: are we prepared to replace tumor tissue?</i>	
Andrés F. Cardona, Christian Rolfo, Umberto Malapelle, Diego de Miguel-Pérez	

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

Prevalencia del riesgo nutricional y limitación funcional al seguimiento pos-egreso en pacientes hospitalizados por infección de la COVID-19 en un centro de referencia de tercer nivel	122
<i>Prevalence of nutritional risk and functional limitation after hospitalization for COVID-19 infection at a third-level referral center</i>	
Fabian Andrés Ávila Rozo, María Paula Guzmán Silva, José Fredy Pérez Cubaque, Jorge Medina-Parra, Ricardo Alfonso Merchán Chaverra	
Estado nutricional de pacientes en la modalidad de hospitalización domiciliaria: estudio transversal en 5 ciudades colombianas	130
<i>Nutritional status of patients in home care: cross-sectional study in 5 Colombian cities</i>	
David López, Valentín Mejía, Paola de Armas, Alejandra Agudelo, Cristina Posada, Patricia Savino	
Reacciones emocionales negativas en médicas y médicos generales colombianos al inicio de la pandemia Covid-19: estudio transversal	419
<i>Negative emotional reactions in colombian women and men general practitioners at the beginning of the covid-19 pandemic: cross-sectional study</i>	
Álvaro Monterrosa-Castro, Freddy Quintana-Guardo, Shairine Romero-Martínez, Geraldine Romero-Martínez.	
Respuestas emocionales de los jóvenes durante el confinamiento debido a la pandemia COVID-19.....	432
<i>Emotional responses of young people during confinement due to the COVID-19 pandemic</i>	
Vanessa Martínez-Hernández, José Daniel-Toledo Arenas, Sheyla Alexandra Rodríguez-Real, Nicolle S. Pizarro Piñeros, Bibiana Alejandra Ramírez Peñuela.	
Estimación de la función familiar percibida en gestantes que acuden al programa de control prenatal de un centro de salud nivel I durante el periodo posterior al aislamiento social por la pandemia de COVID-19 en la ciudad de Cali, Colombia	450
<i>Estimation of the perceived family function in pregnant women who attend prenatal care in a primary care center after the COVID -19 social isolation period in Cali, Colombia</i>	
Vargas-Herrera, Alejandra, Florez-Domínguez, Luis Carlos, Baquero-Guerrero, Juan Camilo, Suad Téllez Soleimán, Neira-Acevedo Daniela, Rodríguez-Lopez, Mérida.	

ARTÍCULO ESPECIALES

Recomendaciones para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas en Colombia 767

Recommendations for the diagnosis, monitoring, and treatment of non-small cell lung cancer in Colombia

Diego Hernando Pardo, Lucia Viola, Jairo Zuluaga, Leonardo Rojas, Iván Andrés Bobadilla, Stella Martínez, Iván José Bustillo, Luis Gerardo García-Herreros, Ricardo Adolfo Zapata, Adriana Serna, Ana Margarita Baldián, Darwin José Padilla, Willfredy Castaño, Liliana Arias, Alejandro Ruíz, Oscar Arrieta, Andrés Felipe Cardona

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

El papel del Académico José Félix Patiño Restrepo en el desarrollo de la Nutrición Clínica en Colombia y América Latina..... 145

The role of Academician José Félix Patiño Restrepo in the development of the Clinical Nutrition in Colombia and Latin America

Sonia Echeverri

Historia de la nutrición parenteral 155

History of parenteral nutrition

Mette M. Berger

La calorimetría indirecta. Herramienta para evaluar necesidades energéticas de pacientes con riesgo nutricional..... 173

Indirect calorimetry is a necessary tool to assess the energy needs of patients with nutritional risk

Pierre Singer, Jonathan Rieck

Manejo quirúrgico y nutricional en enfermedades gastrointestinales 182

Surgical and nutritional management in gastrointestinal diseases

Peter B. Soeters

La nutrición como parte del manejo integral del paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica: revisión narrativa 197

Nutrition as an integral part of the management of COPD patients

Carlos Eduardo Aguirre Franco

Nutrición y envejecimiento. Una revisión narrativa desde la geriatría..... 210

Ageing and Nutrition. A narrative review from geriatrics point of view

Geraldine Altamar Canales

Impacto de la desnutrición en los pacientes con cáncer..... 220

Malnutrition impact on cancer patients

Dolores Rodríguez Veintimilla

Fundamentos de la microbiota y el microbioma. Avances en investigación sobre el microbioma intestinal humano 229

Fundamentals of the microbiota and microbiome. Advances in human intestinal microbiome research

Pedro Antonio Prieto

Consideraciones de la doble y triple carga nutricional para un abordaje integral 247

Double and triple nutritional load considerations for an integral approach

Yeny Cuellar Fernández, Lizeth Melisa Medina Moreno, Patricia Savino Lloreda

Evolución de los APMES en Colombia 256

Evolution of FSMP in Colombia

Luis Miguel Becerra Granados

Proceso de cuidado nutricional: una metodología efectiva e interdisciplinaria..... 265

Nutrition care process: an effective and interdisciplinary methodology

Cristina Posada Alvarez, Yeny Cuellar Fernández, Patricia Savino Lloreda

Nutrición parenteral domiciliaria. Una necesidad en Colombia 275

Home Parenteral Nutrition. A Colombian need

Carolina Méndez Martínez, Juan Carlos Ayala Acosta

Educación alimentaria y nutricional en la salud pública. Complejidades y perspectivas 284

Food and nutrition education in public health. Complexities and perspectives

Jhon Jairo Bejarano Roncancio

Educación en nutrición clínica: una perspectiva de ESPEN 295

Education in Clinical Nutrition an ESPEN perspective

Arhip LM. Muscaritoli, Cristina Cuerda

La ASPEN Rhoads Research Foundation: incentiva la investigación nutricional entre profesionales jóvenes en nutrición y otros profesionales de la salud 301

The ASPEN Rhoads Research Foundation: Incentivizing Nutrition Research Among Young Dietitians and other Health Care Practitioners

Marion Winkler, Kelly A. Tappenden, Michelle Spangenburg, M. Molly McMahon

Optimización de la atención nutricional en Europa y cómo ERAS mejora la atención nutricional en cirugía 310

Optimizing Nutritional Care in Europe and how ERAS improves nutritional care in surgery

Olle Ljungqvist

De médicos, fósiles y dinosaurios 464

Of doctors, fossils and dinosaurs

Rodolfo Rodríguez-Gómez.

Campylobacter jejuni, una problemática actual en salud Pública.	472
<i>Campylobacter jejuni, a current problem in Public Health</i>	
Martín Alonso Bayona Rojas, Stevan Andres Quintero Cortes	
Abordaje terapéutico del Síndrome Postrómbotico en la Historia	484
<i>Therapeutic Approach to Post-Thrombotic Syndrome in History</i>	
Jorge Hernando Ulloa, María L. Brieva, José A. Ordoñez, Nicolas Forero, Antonio Solano, Jairo Ramirez.	
Manejo en cuidado crítico de la toxicidad severa relacionada a la inmunoterapia en cáncer	641
<i>Critical care management of severe toxicity related to cancer immunotherapy</i>	
Víctor Hugo Nieto Estrada, Daniel Molano Franco, Anacaona Martínez del Valle, Carola Giménez-Esparza Vich	
Anticuerpos biespecíficos en mieloma múltiple: un nuevo paradigma	656
<i>Bispecific antibodies in multiple myeloma: a new paradigm</i>	
Virginia Abello, Paola Omaña, Jorge Daza	
Avances en el manejo del cáncer de riñón, vejiga y próstata	672
<i>Advances in the management of kidney, bladder, and prostate cancer</i>	
Leonardo Rojas, Jairo Zuluaga, Carlos Vargas	
Avances en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas sin alteraciones genómicas	687
<i>Advances in the diagnosis and treatment of non-small cell lung cancer without genomic alterations</i>	
Jairo Zuluaga, Leonardo Rojas, Lucia Viola, Stella Martínez, Carlos Carvajal, Oscar Arrieta, Andrés F. Cardona	
Futuro diagnóstico y terapéutico del cáncer de pulmón de células no pequeñas con alteraciones genómicas	699
<i>Future of the diagnosis and treatment of non-small cell lung cancer with genomic alterations</i>	
Jairo Zuluaga, Leonardo Rojas, Lucia Viola, Stella Martínez, Carlos Carvajal, Oscar Arrieta, Andrés F. Cardona	
Avances presentes y futuros en el tratamiento del cáncer esofagogástrico	709
<i>Present and future advances in the treatment of esophagogastric cancer</i>	
Carlos E. Bonilla, Vaneza Ávila, Paola Jiménez, Alejandro González, Felipe Canro, Jesús García-Foncillas	
Presente y futuro del cáncer de seno HER2 positivo y Triple negativo	734
<i>Present and future of HER2 positive and Triple negative breast cancer</i>	
William Armando Mantilla Duran, Paolo Tarantino	
Cáncer de mama luminal: Estado del arte y avances	754
<i>Luminal breast cancer: State of the art and advances</i>	
María A. Bravo-Garzón, William A. Mantilla, Sergio Cervera, José J. Caicedo, Sandra X. Franco	

ARTÍCULO DE REFLEXIÓN

Sobre el aprendizaje en salud y para la salud	49
<i>About learning on and for health</i>	
Pablo J. Patiño	

Terapia nutricional médica hipocalórica e hiperproteica en enfermos en estado crítico: un homenaje al profesor José Félix Patiño	314
<i>Hypocaloric high-protein medical nutrition therapy in critically ill patients; a tribute to Professor Jose Felix Patiño</i>	
Juan B. Ochoa Gautier	
La nutrición como parte integral del manejo de la diabetes	324
<i>Nutrition as an integral part of the management of diabetes</i>	
Pablo Aschner	

El desarrollo de la cirugía bariátrica en la Fundación Santa Fe de Bogotá y la importancia del trabajo interdisciplinar	330
<i>Development of bariatric surgery at Fundación Santa Fe de Bogotá and the importance of multidisciplinary care</i>	
Felipe Girón Arango, Juan David Hernández Restrepo, Claudia María Carvajal Villamizar, Ricardo Manuel Nassar Bechara, Natan Zundel Majerowich	

Educación en nutrición en escuelas de medicina. Un área que requiere un esfuerzo global	335
<i>Nutrition education in medical schools. An area that requires a global effort</i>	
Gustavo A. Quintero-Hernández	

El cuidado nutricional es un derecho humano emergente	342
<i>Nutritional care is an emergent human right</i>	
Diana Cárdenas	

RECORDANDO AL PROFESOR

JOSÉ FÉLIX PATIÑO RESTREPO	351
---	-----

Académico Dr. José Félix Patiño Restrepo Mentor y fundador de instituciones	352
José Antonio Carrasco Rojas	

Tributo al profesor José Félix Patiño Restrepo por la creación de la Asociación Internacional para el Metabolismo Quirúrgico y la Nutrición	359
Dan L. Waitzberg	

José Félix Patiño Restrepo: Un mentor de vida	364
Paola Agudelo-Orjuela, Diana Carolina Parrado Jiménez	

La nutrición es una ciencia, no una opinión	366
Angélica María Pérez Cano Lilia Yadira Cortés Sanabria	

José Félix Patiño (1927-2020): su impacto en la medicina y la cirugía en Colombia	368
Oscar A. Guevara C.	

Dr. José Félix Patiño Restrepo. Un breve relato del homenaje de la FELANPE	373
Alfredo A. Matos A	

José Félix Patiño y la Academia Nacional de Medicina	375
Germán Gamarra Hernández	

José Félix Patiño Restrepo. Semblanza de un libre pensador	379
Dolly Montoya	

Los médicos influenciadores y su papel en la difusión de información médica	499
<i>The influencers physicians and their role in the dissemination of medical information</i>	
Luis Fernando Cifuentes Monje.	

Los albores de la cirugía moderna en Antioquia.....	504
<i>The dawn of modern surgery in Antioquia</i>	
Diana Patricia Díaz Hernández.	

Música en los tiempos de la INTELIGENCIA ARTIFICIAL (AI)	511
Juan Carlos Parra Bernal.	

REPORTES DE CASO

Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños asociado a infección por SARS-CoV-2 (MIS-C): serie de casos, revisión de tema.....	517
---	------------

Multisystem Inflammatory Syndrome in children associated with SARS-CoV-2 infection (MIS-C): case series, and review

Ortega-López María Claudia, Gutiérrez-Ariza Jenny Paola, Molina-Sabogal Francis Pamela.

Colecistectomía en paciente con situs inversus totalis Presentación de caso y revisión de la literatura	525
--	------------

Cholecystectomy in a situs inversus totalis patient Case report and literature review

Marco Antonio Medina Ortega, Guillermo Vallejo Vallecilla, Ana Valeria Gómez Mosquera, Carlos Fernando Díaz Quiñones.

Variante del Gen ATP7B como causa de enfermedad de Wilson en paciente pediátrica.....	533
--	------------

Variant of the ATP7B Gene as a cause of Wilson's disease in a pediatric patient

Luis Felipe Muñoz Roza, Liliana María Mejía de Beldjenna, José David Mejía, José Fernando Gómez Urrego.

DE LA ACADEMIA

SESIÓN SOLEMNE

Posesión nueva junta directiva 2023 - 2025.....	85
Palabras del presidente saliente.....	86
Germán Gamarra Hernández	

Discurso de posesión del presidente electo de la Academia Nacional de Medicina de Colombia	89
Introducción.....	383
Introducción.....	589
Introducción.....	805
Gabriel Carrasquilla G.	

REFORMA AL SISTEMA DE SALUD COLOMBIANO

Introducción.....	58
Gabriel Carrasquilla G.	

COMUNICADOS Y PRONUNCIAMIENTOS

De la Academia Nacional de Medicina	61
• Modelo de prevención y predicción	61
• Acuerdos fundamentales para el pleno desarrollo de la ley estatutaria en salud	64
• Consideraciones respecto al Proyecto de Ley 339 de 2023, radicado en la Cámara de Representantes	66

Proyecto de Ley 339 de 2023 Cámara	69
Herman Redondo Gómez	

¿Clima de reforma?.....	83
Remberto Burgos de la Espriella	

Acuerdos Fundamentales para el pleno desarrollo de la Ley Estatutaria en Salud 1751 de 2015	385
--	------------

• COMUNICADO 005.....	385
• COMUNICADO 006.....	388
• COMUNICADO 007.....	390
• COMUNICADO 008.....	591
• COMUNICADO 009.....	593

Audiencia Pública – Senado de la República Intervención del Dr. Gabriel Carrasquilla, Presidente de la Academia Nacional de Medicina, entidad vocera del grupo de Acuerdos Fundamentales	394
---	------------

Maternidad subrogada. Concepto emitido por la Academia Nacional de Medicina a la Comisión Primera Constitucional	399
---	------------

Médicos generales deben ser formados para responder a las necesidades reales del país	595
--	------------

Pronunciamiento sobre la convalidación de títulos a Médicos Integrales Comunitarios (MIC)	597
--	------------

FOROS

Foro.....	79
Intervención de representantes del grupo Acuerdos Fundamentales	

Foro “Inteligencia Artificial y Medicina”	598
--	------------

Foro Posición de la Academia Nacional de Medicina sobre las competencias del médico general en Colombia	806
--	------------

Foro Posición de la Academia Nacional de Medicina de Colombia acerca de la Inteligencia Artificial en Medicina	810
David Vásquez Awad	

HISTORIA DE LA MEDICINA

MUSEO DE HISTORIA DE LA MEDICINA DEL CHAMANISMO AL GALENISMO:

un acercamiento a la curaduría de la nueva sala
permanente del museo de la de la Academia
Nacional de Medicina..... 93

María Fernanda Mora del Río, Nelson A. Rojas,
Paula Ramírez-Buriticá

La ceroplástica anatómica y un análisis retrospectivo del aprendizaje de la anatomía 545

*The anatomic ceroplastic and a retrospective
analysis of anatomy learning*

Aldo Giovanni Beltrán Pardo.

Desarrollo histórico de la terapia antimalárica..... 561

*Historical development of antimalarial
therapy*

Julio Cesar Padilla Rodríguez, Mario Javier Olivera.

Manejo de la sensación de asfixia y quemaduras en el período del Virreinato de la Nueva Granada: Evidencia a partir de una receta médica 570

*Management of asphyxia sensation and burnings
during the Viceroyship of the New Granada period:
Evidence from a medical recipe*

Juan Felipe Coronado Sarmiento, Ignacio Briceño Balcázar,
Julio César Martínez Lozano.

Ciento cincuenta años del descubrimiento del bacilo de Hansen. Una mirada al pasado y una reflexión bioética 576

*One hundred and fifty years from the discovery
of Hansen's bacillus. A look at the past
and a bioethical reflection*

Luis María Murillo Sarmiento.

El Precursor, La Medicina Y Su Enfermedad..... 818

The precursor, medicine and its disease

Luis María Murillo Sarmiento

Medicina, ciencia y médicos en la vida del precursor Antonio Nariño y Álvarez 824

*Sesión conmemorativa del bicentenario
de la muerte del Precursor de la Independencia*

Alberto Gómez Gutiérrez

Mortui Vivos Docent: Los muertos enseñan a los vivos 826

*Breve reseña de la nueva sala permanente
de Anatomía del Museo de Historia de la Medicina
Ricardo Rueda González, de la Academia Nacional
de Medicina de Colombia*

Nelson A. Rojas, Paula Ramírez-Buriticá,
María Fernanda Mora del Río

NOVEDAD BIBLIOGRÁFICA

Mil Ideas... Antes, en y después de los noventa años de vida

Académico Dr. Guillermo Sánchez Medina 606

OBITUARIOS

Académico Honorario

Dr. Gilberto Rueda Pérez 403

(1927 – 2023)

Académico Honorario

Dr. Edmond José Yunis Turbay 600

(1929 – 2023)

Académico Correspondiente 602

Dr. Guido Cháves Montagno

(1936 – 2023)

Académico Correspondiente 603

Dr. Hernando Abaúnza Orjuela

(1934 – 2023)

Revista científica arbitrada de la Academia Nacional de Medicina de Colombia

Fundada como Revista Médica en 1873

726 ediciones, 583 de 1873 a 1967; edición No. 143 desde 1978

www.revistamedicina.net - revistamedicina@anmdecolombia.org.co

Publicación trimestral