ISSN 0120-5498

MEDICINA

Vol. 46 No. 2 (145) www.revistamedicina.net Abril - Junio 2024

ESPECIAL AVANCES EN CÁNCER (2)



ACADEMIA NACIONAL
DE MEDICINA DE COLOMBIA

www.anmdecolombia.org.co

MEDICINA

ISSN: 0120- 5498 • e-ISSN 2389- 8356
Volumen 46 No. 2 (145) Abril - Junio de 2024
Publicación trimestral

Revista científica arbitrada de la Academia Nacional de Medicina de Colombia
Fundada como Revista Médica en 1873
728 ediciones, 583 de 1873 a 1967; edición No. 145 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 Tratamineto e Investigación sobre el Cáncer (CTIC), Bogotá

Robin Germán 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 Lybraries (Grecia)
Hinary (Suiza)
DOAJ (Suecia)
Sprint knowledge (Rumania)

Biblioteca Jorge E Cavelier:
biblioteca@anmdecolombia.org.co

Museo Historia de la Medicina Ricardo Rueda Gónzalez:
museo@anmdecolombia.org.co

Diagramación: William E. Enciso Luque
Impresión: Imagen Editorial
PBX: (571) 8055892

Junio 2024

«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.

PRIMERA PARTE

CONTENIDO

Edición especial avances en cáncer (2)

EDITORIALES

Navigating the OncoEvolution: the future of cancer care in the age of big data and machines

El futuro del cuidado del cáncer en la era del big data y las máquinas **341**

Luis Eduardo Pino

Real world evidence in cancer

Evidencia de vida real en cáncer **349**

Adriana Carolina Aya, Heidy Torres, Edwin Pulido, Vanessa Mercado, Stefany Pérez, Paola Becerra, Briegel de las Salas, Liliana Gutiérrez, Natalia Sánchez, Andrés F. Cardona

Revolution of antibody-drug conjugates in cancer, where are we headed?

Revolución de los anticuerpos conjugados con medicamentos en cáncer, ¿hacia dónde nos dirigimos? **357**

Nicolle Wagner-Gutiérrez, Vladmir Cordeiro de Lima, Helano Freitas, Claudio Martín, Luis Corrales, Andrés F. Cardona, Oscar Arrieta

Tumor heterogeneity: the next frontier

Heterogeneidad tumoral: la nueva frontera **364**

Oscar Arrieta, Luis Cabrera, David Davila, Alejandro Ruíz-Patiño, Andrés F. Cardona

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Investigación clínica en la era de la inmunoterapia y la genómica

Clinical research in the era of immunotherapy and genomics **372**

Briegel de las Salas, Natalia Sánchez, Liliana Gutiérrez, Stefany Perez, Vanesa Mercado, Paola Becerra, Adriana Aya, Edwin Pulido, Heidy Trujillo, Christian Rolfo, Luis Raez, Oscar Arrieta, Alejandro Ruíz-Patiño, Andrés F. Cardona

Advances in the management of high-grade glial tumors

Avances en el manejo de los tumores gliales de alto grado **393**

Javier A. Jacobo, Jorge Aristizabal, Santiago Vallejo, Diego Pineda, Iván Bobadilla, Alejandro González, Nicolle Wagner-Gutiérrez, Julieth Montaño, Andrés F. Cardona

Avances en el tratamiento de cáncer de ovario, cérvix y endometrio

Ovarian, cervical, and endometrial cancer treatment advances **414**

Marc E. Pierre, Abraham Hernández, David Viveros-Carreño, Claudia C. Cruz, María A. Bravo, Carlos Vargas

Enfermería oncológica disruptiva

Disruptive oncology nursing **429**

Liliana Gutiérrez Babativa, Beatriz Andrea Prada Alvarez, Elvy Milena Parra Coronado, Cláudia Klumpp

Futuro de la oncología personalizada y el diagnóstico molecular

Future of personalized oncology and molecular diagnosis **442**

Alejandro Ruiz Patiño

Avances y futuro del tratamiento de los sarcomas

Advances and future of the treatment of sarcomas **451**

Jorge Aponte-Monsalve, Felipe Bolaños-Losada

Grandes avances en el diagnóstico y tratamiento del cáncer colorrectal (CRC)

Most significant advances in the diagnosis and treatment of colorectal cancer (CRC) **472**

Paola Jiménez, Felipe Canro, Carlos Bonilla, Vaneza Avila, Jesús García Fonsillas

Leucemia linfoide aguda B: avances en el proceso diagnóstico, la importancia de la enfermedad residual medible y nuevos tratamientos que modifican los desenlaces

Acute b- lymphoid leukemia: advances in diagnostic process, the significance of measurable residual disease and new treatments that modify outcomes **490**

Olga Paola Omaña-Orduz, Virginia Abello Polo, Jorge Aníbal Daza, Carlos Gómez-Calcetero, Maira Alejandra Murcia

Radiómica: ¿Qué es y en dónde estamos?

Radiomics: What is it, and where are we? **503**

Daniel Upegui-Jiménez, Miguel Ángel Espinosa Cruz, Sara Gómez Milanés, María Fernanda Alcántara Martínez

Estrategias para la prevención de infecciones por microorganismos resistentes en pacientes oncológicos

Strategies for the prevention of resistant microorganisms infections in cancer patients **511**

María José López, Sandra Juliana Galeano

Atención de soporte y cuidados paliativos en el manejo integral del enfermo oncológico

Supportive and palliative care in the comprehensive management of cancer patients **527**

Carlos Rodríguez, Laura Luengas, Melissa Reyes Rueda

Equipos de salud mental de enlace en el hospital oncológico: una apuesta hacia la transdisciplinariedad

Liaison mental health teams in the oncology hospital: a commitment towards transdisciplinarity **537**

Adriana Marcela Prada, Andrés Felipe Jiménez-Mora, Juanita Rojas Restrepo

Avances presentes y futuros en el tratamiento de melanoma cutáneo

Present and future advances in the treatment of cutaneous melanoma **550**

María Alejandra Bravo, William Mantilla, Vaneza Ávila, Andrea Russi, Sergio Cervera-Bonilla

Avances en radioterapia para el tratamiento multimodal del cáncer

Advances in radiotherapy for multimodal cancer treatment **566**

Alejandro González-Motta, Gabriela Negrete-Tobar, Iván Bobadilla

SEGUNDA PARTE

ARTÍCULOS ESPECIALES

Proceso de cuidado nutricional en cáncer bajo el concepto de atención centrada en la persona: Proceso HOPE

Process of nutritional care in cancer under the concept of person-centered care: HOPE Process **578**

Olga Lucía Pinzón-Espitia, Andrea Prada, Sandra Liliana Rodríguez, Elvy Milena Parra Coronado

CLICaP Guideline for the diagnosis, treatment, and follow-up of locally advanced non-small cell lung cancer

Guía CLICaP para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado **596**

Oscar Arrieta, Jairo Zuluaga, Andrés F. Cardona, Leonardo Rojas, Camila Ordóñez-Reyes, Nicolle Wagner-Gutiérrez, Luis Corrales, Claudio Martín, Alejandro Ruiz-Patiño, Suraj Samtani, Luis Mas, Gonzalo Recondo, Mauricio Cuello, Christian Rolfo, Vladmir C. Cordeiro de Lima, Helano Freitas, Tannia Soria, Ludwing Bacon, Christian Caglevic, Álvaro Muñoz, Francisco Corona-Cruz, Lucia Viola, Stella Martínez, Alejandro González, Carolina Sotelo, Carolina Polo, Juan Esteban García-Robledo, Carlos Vargas, Hernán Carranza, Jorge Otero, Luis Raez, Jordi Remon, Rafael Rosell

CASOS CLÍNICOS

Glioblastoma with leptomeningeal dissemination, symptomatic intramedullary extension, and bone marrow metastases

Glioblastoma con diseminación leptomeníngea, extensión intramedular sintomática y metástasis en la médula ósea **626**

Javier Jacobo, Jorge Aristizabal, Nicolle Wagner-Gutiérrez, Alejandro Ruiz-Patino, Carlos Emilio Restrepo, Diego Pineda, Iván Bobadilla, Julieth Montaño, Oscar Arrieta, Andrés Felipe Cardona

Vasculitis Leucocitoclástica y necrosis acral asociada a Pembrolizumab en un paciente con cáncer de pulmón de célula no pequeña

Pembrolizumab-associated leukocytoclastic vasculitis and acral necrosis in a patient with non-small cell lung cancer **636**

Natalia Sánchez, Leonardo Rojas, Jairo Zuluaga, Lucía Viola, Stella Martínez, Alejandro González, Alejandro Ruíz-Patiño, Oscar Arrieta, Andrés F. Cardona

Metástasis coroidea y cutánea en un paciente con mesotelioma pleural maligno

Choroidal and cutaneous metastasis in a patient with malignant pleural mesothelioma **645**

Vaneza Ávila, Leonardo Rojas, Jairo Zuluaga, Lucía Viola, Stella Martínez, Alejandro González-Motta, Iván Bobadilla, Alejandro Ruíz-Patiño, Natalia Sánchez, Pedro Felipe Salazar, Oscar Arrieta, Andrés F. Cardona

ARCHIVO HISTÓRICO

Evolución de la inmunoterapia en oncología a través del *New England Journal of Medicine*

Evolution of immunotherapy in oncology through the New England Journal of Medicine **656**

Mauricio Lema Medina

DE LA ACADEMIA

COMUNICADOS Y PRONUNCIAMIENTOS

Introducción **679**

Gabriel Carrasquilla Gutiérrez

Foros **681**

- FORO: "Covid 19: Estado actual"
- FORO: "Violencia sexual con ocasión del conflicto armado y sus impactos en la salud de las víctimas"
- FORO: "Virus del papiloma humano y cáncer de cuello uterino: Agenda hacia la eliminación"

Acuerdos fundamentales para el pleno desarrollo integral de la Ley Estatutaria en Salud 1751/2015 ..... **689**

- COMUNICADO 010
- COMUNICADO 011

OBITUARIO

ACADÉMICO HONORARIO ROGER GUILLEMIN **693**

(1924-2024)

MIEMBROS DE LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA **696**

MIEMBROS DE LOS CAPÍTULOS DE LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA **697**

MIEMBROS DE LAS ACADEMIAS REGIONALES DE MEDICINA **698**

ASOCIACIONES Y SOCIEDADES CIENTÍFICAS AFILIADAS A LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA **699**

INDICACIONES PARA LOS AUTORES **700**

EDITORIAL

Navigating the OncoEvolution: the future of cancer care in the age of big data and machines

El futuro del cuidado del cáncer en la era del big data y las máquinas

Luis Eduardo Pino[1,2]

1. Grupo Oncología Clínica, Instituto de Cáncer Carlos Ardila Lülle, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia.
2. OxLER y Alpocrates, Bogotá, Colombia.

In the rapidly evolving healthcare landscape, the fusion of technology and medicine is reshaping how we approach cancer care. We are all aware of the multidimensional complexity of cancer and, therefore, anticipate that technologies, including artificial intelligence (AI), will expedite the path to a medicine that is not only precise but also effectively anticipatory. Artificial Intelligence has multiple applications in the field of healthcare, including developing protocols, preventing diseases, monitoring patients, keeping a record of medical history, and even helping researchers and clinicians extract important information from the flood of data **(1)**.

The year 2023 witnessed a series of applications from the subfields of AI and its intersection with the so-called exponential technologies in cancer care. The focus of these applications was, as usual, in augmented diagnostic support, not only in the subfield of machine vision but also in the use of cognitive assistants derived from generative models, which today are the biggest revolution in AI. Other highly relevant applications are in deep prediction for interventions such as immunotherapy or treatment profiling and in the advanced development of drugs, again supported by generative models.

Let's briefly summarize the most revolutionary developments in AI and cancer technologies from 2023, and then we will look ahead to what might happen with the intersection of these fields for 2024 and the following years up to 2030. For the reader's convenience, I have divided the studies by the objective of intervening in cancer care:

Recibido:
Enero 22, 2024

Aceptado:
Enero 26, 2024

Correspondencia:
docpino2@gmail.com

DOI: 10.56050/01205498.2367

Drug discovery and clinical research

The application of machine learning, deep neural networks, and multimodal biomedical AI is poised to reinvigorate clinical research from all angles,

including drug discovery, image interpretation, streamlining electronic health records, improving workflow, and, over time, advancing public health. Methods to enhance various drug discovery pipeline stages include de novo molecular design and optimization (digital twins, silico man, etc.), structure-based drug design, and pre-clinical and clinical development. Biomedical datasets, such as genomic profiles, imaging data, and chemical and drug databases, can be coupled with analytical methods and intense learning models (analytical and generative) to coordinate the tools needed to discover useful drugs and their clinical applications **(2)**.

The pipeline for drug development based on next-generation processes includes the following steps **(3)** **(Figure 1)**.

The main challenges involved in this process are related to the problem with the drug structure to formulate as machine learning problems due to a lack of AI-ready benchmark datasets and standardized knowledge representations. For example, drugs can be represented in several formats, such as SMILES strings, extended connectivity fingerprints (ECFP), and graphs. Similarly, protein can be represented as a 1D amino acid representation, a protein sequence representation, or a 3D structure. Another problem is the low resource labels and disparity among labels to formulate meaningful learning tasks, an issue that can be solved by using graph neural networks; other problems are related to data collection, labeling, disparity among labels, small sample size, noisy labels, and approaches to deal with them. The last two years have seen significant progress in utilizing deep-learning methods for drug discovery. Many open-source tools related to this field are just deployed.

This process is linked to new designs of next-generation clinical trials, but it´s also related to a growing number of AI-powered digital platforms that increase recruitment using data mining and natural language processing (NLP) through generative agents.

I am confident that before 2030, a significant percentage of oncological drugs will be developed using this pipeline, which will pose additional challenges, such as mechanisms of access and payment, but that topic goes beyond the scope of this writing.

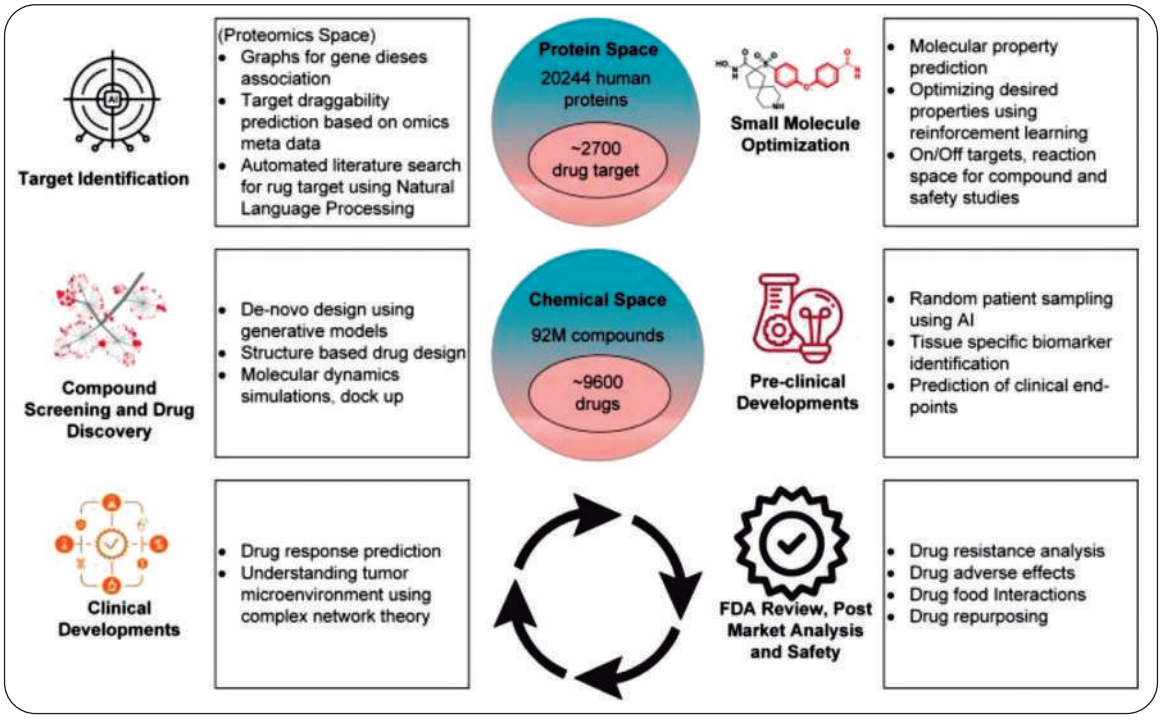


Figure 1. Pipeline for Next-Drug Development using AI **(3)**.

Diagnosis optimization

Computer vision is one of the most exciting subfields of AI, focusing on optimizing performance parameters for diagnostic imaging tests and streamlining reading times through a hybrid model. This is perhaps one of the processes with the highest level of incorporation in modern hospitals. Digital pathology and diagnostic imaging are the oncology specialties with the most significant adoption of these developments.

MASAI trial (Artificial Intelligence-supported screen reading versus standard double reading in the mammography screening with artificial intelligence trial), clinical safety analysis of a randomized, controlled, non-inferiority, single-blinded, screening accuracy study found that ai-supported mammography screening resulted in a similar cancer detection rate compared with standard double reading, with a substantially lower screen-reading workload, indicating that the use of ai in mammography screening is safe. the trial was thus not halted, and the primary endpoint of the interval cancer rate will be assessed in 100,000 enrolled participants after 2 years of follow-up **(4)**. the importance of this trial is related to its higher enrollment and past findings that were negatively associated with this issue.

In the Artificial intelligence for breast cancer detection in screening mammography in Sweden: a prospective, population-based, paired-reader, non-inferiority study, 55 581 women aged 40–74 years underwent regular mammography screening, women were diagnosed with screen-detected breast cancer based on an initial positive read: a double reading by one radiologist plus AI was non-inferior for cancer detection compared with a double reading by two radiologists (261 [0,5%] *vs*. 250 [0,4%] detected cases; relative proportion 1,04 [95% CI 1,00–1,09]). Single reading by AI (246 [0,4%] *vs*. 250 [0,4%] detected cases; relative proportion 0,98 [0,93–1,04]) and triple reading by two radiologists plus AI (269 [0,5%] *vs*. 250 [0,4%] detected cases; relative proportion 1,08 [1,04–1,11]) were also non-inferior to double reading by two radiologists. Authors calculate that replacing one radiologist with AI for independent reading of screening mammograms resulted in a 4% higher non-inferior cancer detection rate compared with a radiologist double reading; it suggests that AI in the study setting has the potential for controlled implementation, which would include risk management and real-world follow-up of performance **(5)**.

DeepGlioma, an Artificial-intelligence-based molecular classification trial of diffuse gliomas using rapid, label-free optical imaging, is a rapid (<90 seconds), artificial-intelligence-based diagnostic screening system to streamline the molecular diagnosis of diffuse gliomas. DeepGlioma is trained using a multimodal dataset that includes stimulated Raman histology (SRH), a rapid, label-free, non-consumptive, optical imaging method, and large-scale, public genomic data. In a prospective, multicenter, international testing cohort of patients with diffuse glioma (n = 153) who underwent real-time SRH imaging, authors demonstrate that can predict the molecular alterations used by the World Health Organization to define the adult-type diffuse glioma taxonomy (IDH mutation, 1p19q co-deletion, and ATRX mutation), achieving a mean molecular classification accuracy of 93,3 ± 1,6% **(6)**.

In the Real-Time Artificial Intelligence–Based Optical Diagnosis of Neoplastic Polyps during Colonoscopy trial, authors performed a multicenter clinical study comparing a novel CADx-system (Computer Aid Diagnosis) that uses real-time ultra-magnifying polyp visualization during colonoscopy with standard visual inspection of small (≤5 mm in diameter) polyps in the sigmoid colon and the rectum for optical diagnosis of neoplastic histology. All imaged polyps were removed after committing to a diagnosis (i.e., neoplastic, uncertain, or nonneoplastic). Compared with histopathology, the primary endpoint was sensitivity for neoplastic polyps by CADx and visual inspection. Secondary endpoints were specificity and colonoscopist confidence level in unaided optical diagnosis. Sensitivity for diagnosing neoplastic polyps with standard visual inspection was 88,4% compared with 90,4% with CADx (P=0,33). Specificity was 83,1% with standard visual inspection and 85,9% with CADx. Still, the percentage of polyp assessments with high confidence for categorization into neoplastic or nonneoplastic polyp increased from 74,2% with the standard method to

92,6% with the CADx method. Developers need to retrain the neural network incorporated in the CADx because it seems an underfitting issue **(7)**.

One of the main challenges in training convolutional neural networks (CNNs), which underpin the developments in computer vision for image diagnosis, is the availability of diverse image types that allow for sufficient data augmentation to optimize performance. The advent of generative models such as Generative Adversarial Networks (GANs) enables the creation of synthetic images to address this need. In the Generation of a Melanoma and Nevus Data Set from Unstandardized Clinical Photographs on the Internet Trial, authors used a total of 5600 cropped lesion images of either melanoma or nevus that were semiautomatically annotated from approximately 500 000 photographs on the internet using convolutional neural networks (CNNs), region based CNNs, and large mask inpainting. For unsupervised pretraining, 132 673 possible lesions were also created with diversity by collecting images from 18482 websites in approximately 80 countries. A total of 5000 synthetic images were generated using the StyleGAN2 generative adversarial network. Then a CNN was trained with the synthetic dataset achieving a higher or equivalent mean (SD) AUROCs to the CNN trained using the pathologically confirmed public data sets and the preexisting data sets combined. This is an obvious example of the potential use of synthetic data for AI optimization **(8)**.

3. Health data and information systems

A major risk of the AI models in healthcare is algorithmic bias, and this problem arises because of systemic inequalities in dataset curation, unequal opportunity to participate in research, and inequalities of access, among others. In the article Value of Standards for Health Datasets in Artificial Intelligence-based Applications, authors explore existing standards, frameworks, and best practices that improve data diversity in health datasets in the context of AI as a medical device. 30 articles were evaluated, and a stakeholder survey was conducted. Transparency around data-collection practices was a major theme, with a particular focus on the need for clarity about how data were sampled and for what purpose, how demographic categories were assigned, and details of any data preprocessing. Experts in the field believe that the main subjects in this topic are the role of demographic data, data diversity, and use of metrics and standards. As a result of the trial, the STANDING Together initiative will be launched to create a standardized framework for algorithmic biases in healthcare **(9)**.

Recently, a data repository called the Medical Informatics Operating Room Vitals and Events Repository (MOVER) has been released to be downloaded at https://doi.org/10.24432/C5VS5G by a team of researchers from UCLA and UC Irvine. This dataset is a unique repository of electronic health record data and high-fidelity physiological waveform data from tens of thousands of surgeries that will integrate artificial intelligence to improve patient outcomes **(10)**.

4. Deep predictions

Oncology is one of the specialties with the highest dimensionality in its data, which complicates decision-making based on high-performance predictions. This is one of the fastest-growing research fields due to the new oncological outcomes of introducing targeted therapies and immunotherapy. Related to checkpoint inhibitors (CPI) response prediction, two interesting trials were published:

Artificial intelligence-based pathology as a biomarker of sensitivity to atezolizumab–bevacizumab in patients with hepatocellular carcinoma: a multicenter retrospective study. The trial's primary objective was to develop an AI model to estimate a response signature (ABRS) to this combination directly from histological slides and to evaluate if model predictions were associated with progression-free survival. A clustering-constrained attention multiple instance learning (or CLAM) pipeline was used and trained for regression analysis using a multicenter dataset from The Cancer Genome Atlas. The model's predictive value was further tested in a series of biopsy samples from a multicenter cohort of patients with hepatocellular

carcinoma treated with atezolizumab–bevacizumab (n=122). Finally, they performed spatial transcriptomics and matched prediction heatmaps with in situ expression profiles. In the 122 patients treated with atezolizumab–bevacizumab, those with ABRS-P-high tumors (n=74) showed significantly longer median progression-free survival than those with ABRS-P-low tumors (n=48) after treatment initiation (12 months vs. 7 months; p=0,014). Spatial transcriptomics showed significantly higher ABRS scores and upregulation of other immune effectors in tumor areas with high ABRS-P values versus areas with low ABRS-P values. This model allows for combining AI heatmaps with spatial transcriptomics to provide insights into the molecular features associated with predictions without other biomarkers **(11)**.

Resistance mechanisms to CPI is another growing field in oncology. In the Machine learning-based immune phenotypes correlate with STK11/KEAP1 co-mutations and prognosis in resectable NSCLC: a sub-study of the TNM-I trial, authors developed a machine learning-based model to classify tumors (whole-slide images) into one of three categories: inflamed, altered, and desert, based on the spatial distribution of CD8+ T cells in two prospective (n = 453; TNM-I trial) and retrospective (n = 481) stage I-IIIA NSCLC surgical cohorts. The model used was a clustering type. NanoString assays and targeted gene panel sequencing were used to evaluate the association of gene expression and mutations with immune phenotypes. They found 24,4% of tumors were classified as inflamed, 51,3% as altered, and 24,3% as desert. Significant associations existed between ML-derived immune phenotypes and adaptive immunity gene expression signatures. A strong association was identified between the nuclear factor-κB pathway and CD8+ T-cell exclusion through a positive enrichment in the desert phenotype. KEAP1 [odds ratio (OR) 0,27, Q = 0,02] and STK11 (OR 0,39, Q = 0,04) were significantly co-mutated in non-inflamed lung adenocarcinoma (LUAD) compared to the inflamed phenotype. They conclude that ML-based immune phenotyping by the spatial distribution of T cells in resected NSCLC can identify patients at greater risk of recurrence after surgical resection **(12)**.

Pancreatic cancer is a disease with a high health burden and is difficult to predict; in this study, a deep learning algorithm to predict the risk of pancreatic cancer from disease trajectories was trained. The authors used clinical data from 6 million patients (24,000 pancreatic cancer cases) in Denmark (Danish National Patient Registry (DNPR)) and from 3 million patients (3,900 cases) in the United States (US Veterans Affairs (US-VA)). The model trained with real-world clinical data has three steps: embedding, encoding, and prediction. The embedding machine transforms categorical disease codes and timestamps of these disease codes into a lower-dimensional real number continuous space (NLP). The encoding machine extracts information from a disease history and summarizes each sequence in a characteristic fingerprint in the latent space (vertical vector). The prediction machine then uses the fingerprint to generate predictions for cancer occurrence within different time intervals after the assessment (3, 6, 12, 36, and 60 months). The model parameters are trained by minimizing the difference between the predicted and the observed cancer occurrence. For cancer occurrence within 36 months, the performance of the best DNPR model has an area under the receiver operating characteristic (AUROC) curve = 0,88 and decreases to AUROC (3m) = 0,83 when disease events within 3 months before cancer diagnosis are excluded from training, with an estimated relative risk of 59 for 1,000 highest-risk patients older than age 50 years. Cross-application of the Danish model to US-VA data had lower performance (AUROC = 0,71), and retraining was needed to improve performance (AUROC = 0,78, AUROC (3m) = 0,76). These results improve the ability to design realistic surveillance programs for patients at elevated risk, potentially benefiting lifespan and quality of life by early detection of this aggressive cancer **(13)**.

Clinical decision support systems and cognitive assistants

With the introduction of large language models leading to generative ones, a new generation of

recommendation systems or CDSSs has emerged. The cognitive component of these models is still debatable. Hence, their large-scale implementation as medical assistants is cautious, but with new architectures like Mamba **(14)** and other Selective State Space Models (SSMs), we may soon move to conversational diagnostics in medicine. In this potential field on cancer, the following trials deserve attention:

Use of Artificial Intelligence Chatbots for Cancer Treatment Information. Shen and colleagues evaluated an LLM chatbot's performance in providing breast, prostate, and lung cancer treatment recommendations concordant with National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. The authors developed 4 zero-shot prompt templates to query treatment recommendations, but the templates do not provide the model with examples of correct responses. Templates created prompt variations for 26 diagnosis descriptions (cancer types with or without relevant extent of disease modifiers) for a total of 104 prompts. Prompts were input to the GPT-3.5-turbo-0301 model via the ChatGPT API. One-third of treatments recommended by the chatbot were at least partially nonconcordant with NCCN guidelines; recommendations varied based on how the question was posed. Disagreement among annotators highlighted the challenges of interpreting descriptive LLM output. Disagreements often arose from unclear output but differing interpretations of guidelines among annotators may have played a role. Clinicians should advise patients that LLM chatbots are not a reliable source of treatment information. This trial confirms that LLMs-based recommendation systems are still in the way of better training in difficult domains such as cancer and that experts need to be engaged directly in the fine-tuning process **(15)**.

Substantial heterogeneity exists in treatment recommendations across molecular tumor boards (MTBs), especially for biomarkers with low evidence levels; therefore, Sunami et al. developed a Learning Program for Tumor Treatment Recommendations incorporating an AI-based annotation system to provide more precise treatment recommendations. In post-learning evaluations, the concordance rate between central treatment recommendations and the treatment recommendations made by MTBs, was 67,9% (95% CI, 61,0%-74,1%); by physicians, 57,5% (95% CI, 51,7%-63,1%); and by an AI system, 88,0% (95% CI, 68,7%-96,1%). The concordance of treatment recommendations made by the AI system was significantly higher than that of treatment recommendations by MTBs ($P=0,03$). An advanced training program must include not only a strong academic background with real-life cases but also an AI-supported recommendation system to improve concordance **(16)**.

In the trial Enhancing the reliability and accuracy of AI-enabled diagnosis via complementarity-driven deferral to clinician, authors developed Complementarity-Driven Deferral to Clinical Workflow (CoDoC), a system that can learn to decide between the opinion of a predictive AI model and a clinical workflow. CoDoC enhances accuracy relative to clinician-only or AI-only baselines in clinical workflows that screen for breast cancer or tuberculosis (TB). For breast cancer screening, compared to double reading with arbitration in a screening program in the UK, CoDoC reduced false positives by 25% at the same false-negative rate while achieving a 66% reduction in clinician workload **(17)**.

2024 AI horizon in 2024

We will see the center stage of Generative AI after its release and hype in 2022 and 2023. Cutting-edge AI models like GPT-4 and Gemini now possess multimodal capabilities, processing not only text input and output but also images and videos. This breakthrough could unlock a plethora of innovative applications in medicine. This change to the center will be characterized by this multimodality and by cognitive augmentation because of the implementation of the SSMs previously mentioned. The evolution of LLMs and the domain expertise in cancer using advanced fine-tuning techniques such as Retrieval Augmented Generation (RAG) could be the final step to creating an accurate conversational diagnostic **(18)**.

Related to Health Systems and Big Data, we expect hospitals to move to Cognitive Analytics Platforms based on cloud architectures and use AI model marketplaces for healthcare. This is a fascinating era for medicine and technology, one in which the sum of exponential developments will ensure that the most significant capacity of medical teams in cancer will be an effective integration. This integration must be based on optimized and intelligent workflows, but especially on enhancing the oncologist's ability for hybrid knowledge processing and a true humanization of the doctor-patient relationship. Doctors have a crucial mission in the pathway to General AI in Oncology **(Figure 2)**.

References

1. *Gupta NS, Kumar P. Perspective of artificial intelligence in healthcare data management: A journey towards precision medicine. Comput Biol Med. 2023;162:107051.*
2. *Subbiah V. The next generation of evidence-based medicine. Nat Med. 2023;29:49–58.*
3. *Qureshi R., Irfan M., Gondal TM., Khan S., Wu J., Hadi MU., et al. AI in drug discovery and its clinical relevance. Heliyon. 2023;9:e17575.*
4. *Lang K., Josefsson ., Larsson AM.,Larson S., Högberg C., Sartor H., et al. Artificial intelligence-supported screen reading versus standard double reading in the mammography screening with artificial intelligence trial (MASAI): a clinical safety analysis. Lancet Oncol. 2023;24(8):936–44.*

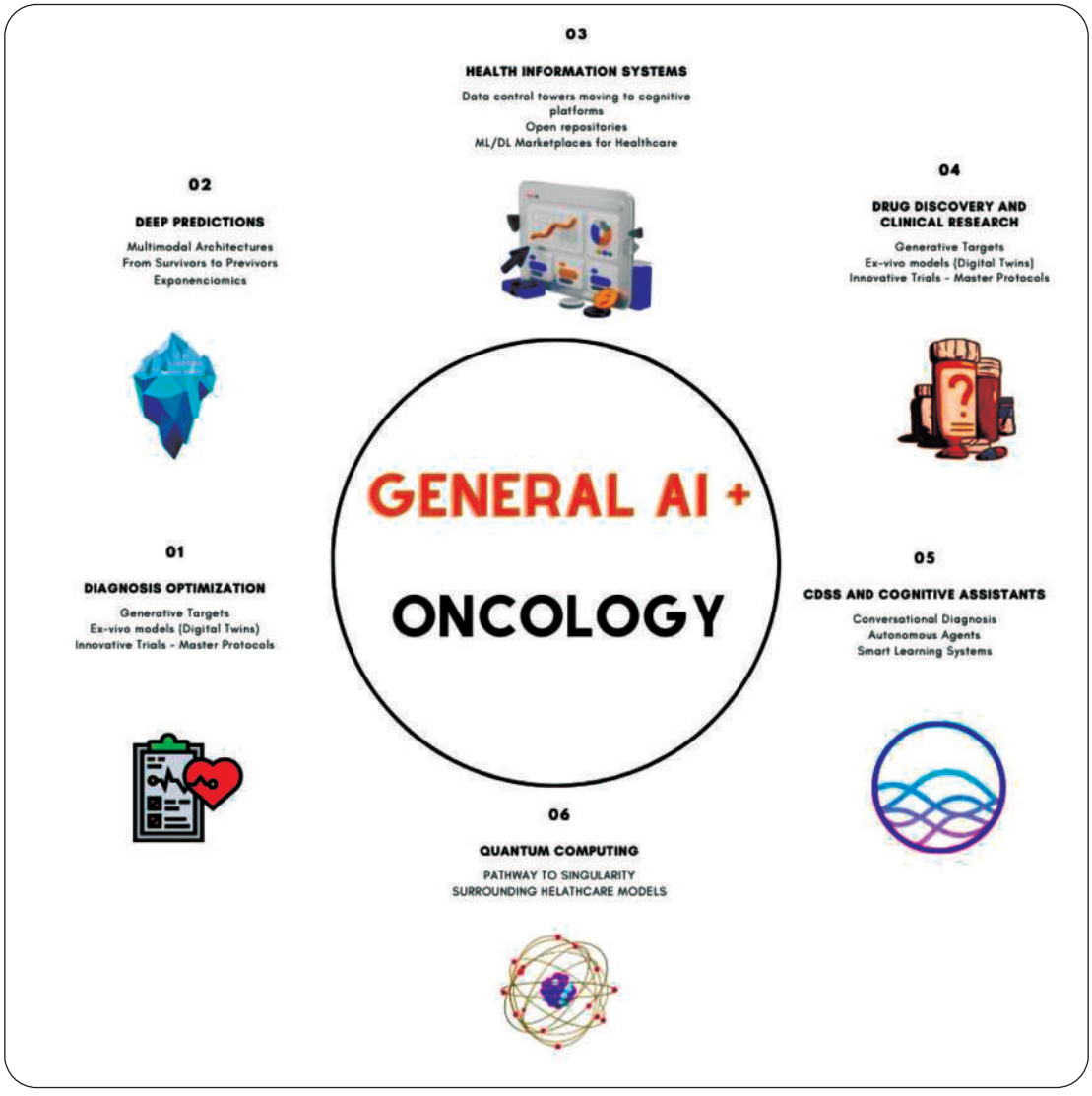


Figure 2. Pathway to a general AI in oncology.

5. *Dembrower K., Crippa A., Colón E., Eklund M., Strand F., ScreenTrustCAD Trial Consortium. Artificial intelligence for breast cancer detection in screening mammography in Sweden: a prospective, population-based, paired-reader, non-inferiority study. Lancet Digit Health. 2023;5(10):e703–e711.*

6. *Hollon T., Jiang C., Chowdury A., Nasir-Moin M., Kondepudi A., Aabedi A., et al. Artificial-intelligence based molecular classification of diffuse gliomas using rapid, label-free optical imaging. Nat Med. 2023;29:828–32.*

7. *Barua I., Wieszczy P., Kudo SE., Misawa M., Holme Ø., Gulati S., et al. Real-Time Artificial Intelligence–Based Optical Diagnosis of Neoplastic Polyps during Colonoscopy. NEJM Evid. 2022;1(6).*

8. *Choo S., Navarrete-Dechent C., Daneshjou R., Cho HS., Chang SE., Kim SH., et al. Generation of a Melanoma and Nevus Data Set from Unstandardized Clinical Photographs on the Internet. JAMA Dermatol. 2023;159(11):1223–31. doi:10.1001/jamadermatol.2023.3521.*

9. *Arora A., Alderman JE., Palmer J., Ganapathi S., Laws E., McCradden M., et al. The value of standards for health datasets in artificial intelligence-based applications. Nat Med. 2023;29:2929–38.*

10. *UCLA Health. New database more than 83000 surgical outcomes aimed at advancing. [Internet].[Consultado 20 noviembre 2023]. Disponible en: https://www.uclahealth.org/news/new-database-more-83000-surgical-outcomes-aimed-advancing.*

11. *Zheng Q., Klein C., Caruso S., Maille P., Allende D., Mínguez B., et al. Artificial intelligence-based pathology as a biomarker of sensitivity to atezolizumab–bevacizumab in patients with hepatocelular carcinoma: a multicentre retrospective study. Lancet Oncol. 2023;24(12):1411–22.*

12. *Placido D., Yuan B., Hjaltelin J., Zheng C., Haue A., Chmura P., et al. A deep learning algorithm to predict risk of pancreatic cancer from disease trajectories. Nat Med. 2023;29:1113–22.*

13. *Placido D. Yuan B., Hjaltelin J., Zheng C., Haue A., Chmura P., et al. A deep learning algorithm to predict risk of pancreatic cancer from disease trajectories. Nat Med. 2023;29:1113–22.*

14. *Gu A, Dao T. Mamba: Linear-Time Sequence Modeling with Selective State Spaces. [Internet]. Model code and pre-trained checkpoints are open-sourced at https://github.com/state-spaces/mamba. [consultado 20 de noviembre de 2023]. Disponible en: https://github.com/state-spaces/mamba*

15. *Chen S., Kann BH., Foote MB., Aerts HJW., Savova GK., Mak RH., et al. Use of Artificial Intelligence Chatbots for Cancer Treatment Information. JAMA Oncol. 2023;9(10):1459–62. doi:10.1001/jamaoncol.2023.2954.*

16. *Sunami K., Naito Y., Saigusa Y., Amano T., Ennishi D., Imai M., et al. A Learning Program for Treatment Recommendations by Molecular Tumor Boards and Artificial Intelligence. JAMA Oncol. 2024;10(1):95–102. doi:10.1001/jamaoncol.2023.5120.*

17. *Dvijotham K., Winkens J., Barsbey M., Ghaisas S., Stanforth R., Pawloski N., et al. Enhancing the reliability and accuracy of AI-enabled diagnosis via complementarity-driven deferral to clinicians. Nat Med. 2023;29:1814–20.*

18. *Towards Data Science. Navigating the AI landscape of 2024: trends, predictions, and possibilities. [Internet]. [Consultado 20 de noviembre de 2023]. Disponible en:https://towardsdatascience. com/navigating-the-ai-landscape-of-2024-trends-predictions-and-possibilities-41e0ac83d68f.*

EDITORIAL

Real world evidence in cancer

Real life evidence in cancer

Adriana Carolina Aya[1,2], Heidy Torres[1,2], Edwin Pulido[1,2], Vanessa Mercado[1,2], Stefany Pérez[1,2], Paola Becerra[1,2], Briegel de las Salas[1,2], Liliana Gutiérrez[1,2], Natalia Sánchez[1,2], Andrés F. Cardona[1,2]

1. Instituto de Investigación y Educación, 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.

Most real-world evidence (RWE) themed scientific articles have been published over the last few years. The expansion of the field is mainly due to the development of information technology.

It is now possible to store, send, and securely analyze big data. RWE research is young, and since 2010, the term has rarely been used in medical publications. The first RWE-themed publication was from 1998; the article by Caro et al. addressed a topic that is relevant even today – the difference in clinical trial data from real-life information **(1)**. On the other hand, the first RWE-themed research was published in 2004 and discussed the use of lamotrigine in the treatment of bipolar disorder **(2)**. Real-world data (RWD) is most frequently used to denote health data that have been collected outside of traditional randomized controlled trials (RCTs), typically as part of routine clinical practice **(3)**. If analyzed appropriately, such data can give rise to RWE, which can offer insights into the benefits and risks of therapeutic interventions as observed in a real-life environment instead of a trial setting **(4)**. RWD can originate from various sources, some of the most common being patient registries, electronic health records (EHRs), and administrative claims **(5)**. Patient registries are organized systems that apply observational methods to longitudinally capture specific information on patients characterized by their condition (disease registries) or by their receipt of a particular treatment (treatment registries) **(5)**. Guidance on how RWD extracted from registries can help inform the decisions made by regulatory authorities has been published by both the European Medicines Agency (EMA) and the US Food and Drug Administration (FDA) **(6,7)**. EHRs are digital versions of patients' medical records, documenting their encounters with healthcare providers, whether clinical or not. The RWD contained within EHRs can be de-identified and aggregated for research purposes.

Recibido:
Enero 15, 2024

Aceptado:
Enero 18, 2024

Correspondencia:
acardona@fctic.org

DOI: 10.56050/01205498.2368

Studies that produce RWE confer several significant advantages over phase II /III clinical trials. For instance, the size and scale of the underlying datasets can be much more meaningful, covering a greater and more representative proportion of the population under investigation and improving the generalizability of the findings obtained **(8)**. Furthermore, since RWD have often already been generated before the start of a study in which they are examined, the research objectives tackled can be achieved quickly, requiring just a few weeks or months instead of multiple years **(9)**. In addition, because RWD studies may take less time and involve fewer procedures, they usually are not as expensive to perform. They are sometimes the only viable means of studying treatments for rare tumors **(9)**. However, their conduct is impeded by several challenges. On an operational level, it can be difficult to gain access to the data and protect them in a manner that complies with the laws and regulations governing their use by researchers. From a technical perspective, the RWD from different hospitals and institutions may need to be more interoperable due to formatting variations and differences in the recording of variables, rendering them incompatible **(10)**. The EHDEN project, running under the auspices of the Innovative Medicines Initiative (IMI), is attempting to reduce heterogeneity in this regard by mapping institutional data to the Observational Medical Outcomes Partnership (OMOP) standard data model of the Observational Health Data Sciences and Informatics (OHDSI) collaborative **(11,12)**. Considering the methodology of RWE studies, selection, and information biases can undermine RWD analyses' internal and external validity **(12)**. These flaws lead to misleading and artifactual results, possibly harming patients by unduly influencing clinical care.

In oncology, the emergence of the precision medicine model has been accompanied by changes in the way pharmaceutical companies undertake pivotal studies. The industry has gradually removed the gold standard of large and rigorously designed RCTs, favoring a new paradigm centered around smaller and nonrandomized trials that may not feature comparator arms **(13)**. Regulatory mechanisms expediting the approval of novel compounds have likely contributed to this development by easing the initial evidentiary burden imposed on applicants. Irrespective of the legal pathway they follow to get there, novel antineoplastic agents often enter the market without being demonstrated to improve patient's quality of life or overall survival **(13)**. Moreover, uncertainties frequently persist about their optimal dosing schedule and their combination with existing interventions **(14,15)**. While it has been suggested that RWD can be harnessed to fill the gaps in the available evidence, some researchers have rejected this conception, arguing that clinical trials are needed to formulate definitive answers to the questions with which regulators and downstream decision makers such as payers, doctors, and patients are faced. The inconsistent relationship observed between the findings of RCTs and those of confirmatory studies relying on the analysis of RWD has highlighted the dangers of depending exclusively on RWE to characterize the effects of antitumor treatments **(16)**. However, when best practices are considered, and population-based datasets are used, research involving the collection and interpretation of RWD can offer valuable insights into how well anticancer therapies work in a real-life environment, generating information that complements the ones drawn from RCTs. This implies that RWD should be applied to corroborate or contextualize data originating from RCTs, not serve as an amplified form of research helpful in substantiating the best evidence **(17,18)**. **Figure 1** includes the integration of RWE in oncology, considering a clinical and transfer research perspective.

RWE to describe the effectiveness of cancer treatments

Patients enrolled in RCTs are accurately selected, and on average, they may significantly differ if compared with the heterogeneous population of patients that physicians will evaluate and treat in daily clinical practice **(19)**. This is due to stringent eligibility criteria, such as good performance status and absence of clinically relevant concomitant diseases. For instance, the analysis of the investiga-

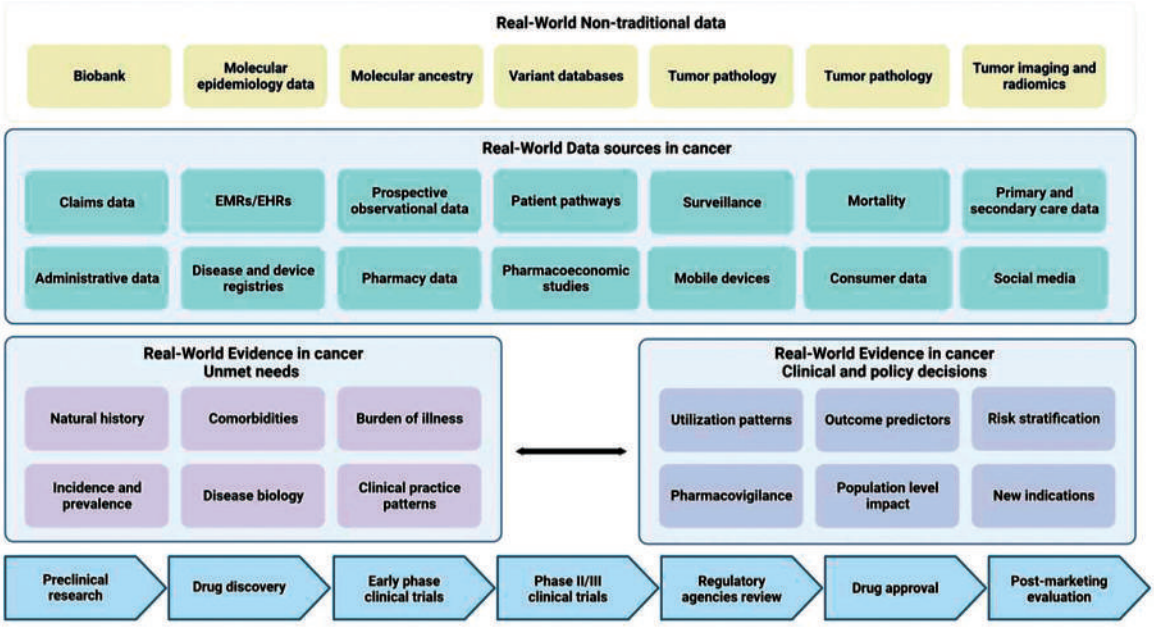


Figure 1. Global context of RWE in cancer.

tional new drugs applications for oncology and hematology submitted in 2015 to the FDA showed that 60% of the trials required Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0-1 (practically excluding all significantly symptomatic patients), 77% excluded known active or symptomatic brain metastases (sometimes allowing the inclusion of patients with treated or stable brain disease), 84% excluded patients with known or active human immunodeficiency virus (HIV) infection, and 74% excluded patients with history of cardiovascular condition or risk (including angina, uncontrolled hypertension, myocardial infarction, congestive heart failure, and arrhythmias) **(20,21)**. This implies that the performance of the experimental treatment in cancer RCTs could be significantly diluted in the daily clinical practice because of lower compliance, reduced tolerability, increased competing risks of death, or worsening of clinical conditions. In other words, the effectiveness of cancer drugs (defined as their ability to do better than comparator when provided under usual circumstances of health care practice) could be substantially lower than their efficacy (defined as the extent to which an intervention does better than harm under ideal circumstances) **(22)**.

Furthermore, RCTs conducted in the adjuvant setting usually include patients at higher risk of relapse to increase the number of events and the probability of seeing a positive effect. When the magnitude of efficacy shown in the RCT is high, its reduction in daily life should not compromise the reproducibility of the trial results in clinical practice **(22)**. However, a large proportion of new treatments only show a modest effect within RCTs, and their potential action in clinical practice might be further diluted, letting their natural value fall below an acceptable threshold of relevance; in this case, analysis of RWE can be helpful to define the effectiveness of those treatments. As RCTs become more unrepresentative of the real-world population (including ethnic minorities), regulatory agencies could demand larger magnitudes of benefit before approval to ensure that benefits will not be highly diluted or completely lost in the subsequent application into the real world **(23)**. In this scenario, the role of RWE could become even more critical, given that conducting post-marketing studies could be of great value in confirming or refuting the drugs' benefit on survival in real-world populations. **Table 1** provides a comparative overview of RWE and RCTs in the context of oncology research.

After registering a new drug, RWE can help describe the outcome of patients under-represented or wholly excluded from pivotal trials. However, in this study, the absence of randomization leads to inaccuracy in estimating the added benefit associated with treatment. Consequently, if the central issue is about treatment tolerability in a specific group of patients (as is often the case with older subjects), the absence of a control group might be considered a minor problem, given that the main objective of the analysis is the description of adverse events. On the contrary, if the central issue is about the dilution of efficacy due to worse prognosis and concomitant diseases, the absence of a control group is a significant limitation of the study. With randomized evidence, the treatment of these subgroups of patients can be defined **(22)**.

Similarly, a control group is needed if the objective of RWE is to define the effectiveness of treatment in settings where RCTs have not been performed. Comparative effectiveness research, defined as the conduct of observational studies that compare the outcomes of two or more therapies in a real-world population of patients not randomly assigned, has been proposed to analyze the relative effect of different treatments **(20)**. However, these studies are inherently limited by selection bias, given that treatment choice in routine clinical practice is strongly influenced by the baseline characteristics

Aspect	Real-World Evidence	Randomized Controlled Trials
Definition	Data collected outside controlled trials, reflecting real-world scenarios.	Controlled and randomized clinical experiments designed to assess treatment efficacy.
Data Source	Patient records, electronic health records, administrative claims.	Controlled environments with strict inclusion/exclusion criteria, selecting specific participants.
Population	Represents the diversity of patients in daily clinical practice, including comorbidities.	Selected and controlled population to maximize homogeneity and reduce confounding variables.
Generalization	Reflects usual clinical practice, facilitating applicability to diverse populations.	Results primarily applicable to the specific population included in the trial.
Sample Size	Large datasets that may cover broader populations.	Smaller, specific samples controlled to minimize variability.
Study Duration	Data collected over time in real clinical practice, reflecting the natural course of the disease.	Sets a specific time period, usually shorter than real-world follow-up.
Cost	Relatively lower compared to clinical trials, as it utilizes existing data.	Expensive due to infrastructure, intensive monitoring, and resources needed for variable control.
Data Acquisition Speed	Fast, as it uses existing data and doesn't require a study design from scratch.	Slower, involving recruitment, randomization, and planned follow-up.
Variable Control	Less control over external variables, potential biases due to observational nature.	Greater control, reducing the likelihood of systematic biases and unwanted variables.
Applicability to Rare Diseases	Can provide valuable evidence for rare diseases with small populations.	Challenging due to the need for large samples and difficulty in recruiting participants for rare diseases.
Regulatory Approval	Increasingly recognized and accepted by regulatory agencies to inform decisions.	Considered the gold standard for approving new treatments. Agencies often require RCT data.

Table 1. Comparative overview of RWE vs RCTs in Oncology Research.

of each patient. Several statistical methods have been developed and applied to contrast this bias (e.g., multivariate regression analysis and propensity score analysis). However, these methods do not eliminate the bias and should not be considered an alternative to the conduction of RCTs. The comparison of the clinical outcomes of nonrandomized groups of patients who have received different treatments in routine clinical practice needs to be methodologically more substantial and problematic. Consequently, comparative effectiveness studies must be designed and interpreted cautiously **(24)**. Recently, a multidisciplinary group of experts developed the ESMO Guidance for Reporting Oncology Real-World Evidence (ESMO-GROW) to guide the reporting of all RWE observational or non-interventional studies. It can be used for descriptive and analytical (e.g., explanatory, prognostic, and/or predictive) research. It also covers key aspects of novel designs, such as target trial emulation or quasi-experimental oncology studies, and clinical trials using real-world data, such as "pragmatic clinical trials" or trials with a synthetic control arm **(25)**. **Table 2** lists the main strengths and weaknesses of RWE in cancer. In synthesis, RWE represents a relevant opportunity to define the effectiveness of treatments in clinical practice. However, because of methodological limitations, RWE studies should not be used as substitutes for RCTs but can be considered complementary.

RWE for oncology clinical decision-making in low and middle-income countries (LMICs)

The United States and the European Union are at the forefront of leveraging RWE. In a similar dimension, some emerging economies of the Asia-Pacific are leading the way in terms of RWE generation and adoption among low- and middle-income countries (LMICs). In contrast, Africa, the Middle East, and Latin America (LATAM) have diversified the production of RWE in cancer but with significant limitations related to limited availability of quality RWD, data integrity, entrenched stakeholder behaviors, and lack of RWE expertise in interpreting and conducting studies **(26)**. Pragmatic solutions, including the development of regulatory RWE guidance, are needed to address each barrier to further increase the adoption and use of RWE in emerging economies. This can be achieved through close collaboration between regulatory agencies, pharmaceutical companies, and academic institutions **(27)**. Multiple researchers and experts confirmed that the lack of commercially available secondary databases in emerging economies is the most acute contributing factor hindering the widespread adoption of RWE. In the US, the Health Information Technology for Economic and Clinical Health (HITECH) Act of 2009 led to the unlocking EMRs as an RWD source **(28)**. Such legislation resulted in increased investment in healthcare IT and digitization of data. However, policy and legislation that may support RWE need to be present or in nascent stages in emerging economies. Furthermore, the lack of such data collection hubs places the onus of RWD collection on practicing oncologists who frequently lead studies with little technical support and sponsorship **(28)**.

On the other hand, the lack of training and an understanding of data collection and entry methods can result in data missingness, errors, and inconsistencies, resulting in lower RWD quality. Additional factors that impact RWD quality in LMICs include the lack of regulatory RWE frameworks that promote data standards and differences across data management systems (data structure and format). Questionable RWD quality ultimately reduces the credibility of insights, resulting in mistrust of RWE **(29)**. In the same dimension, the loss of information integrity is prevalent in emerging economies due to security vulnerabilities. For example, a Chinese regulatory (NMPA) report published in 2015 suggests data manipulation in 30 RCTs conducted in China **(30)**. Beyond China, other countries in the Asia-Pacific region have also experienced breaches. In Latin America, 2.3 million health records of Mexican patients were breached in 2018 via inappropriate security protocols that opened access to identifiable patient information, and recently, in Colombia, a good part of the information of one of the leading insurers of the contributory regime was lost. In addition, regula-

Variable	Strength	Limitations
Description of treatment efficacy in heterogeneous populations	Lower selection bias in the study population compared with RCTs	The absence of a control group does not allow the accurate estimation of the efficacy compared with previous/alternative standards. The quality of data sources, collection, and verification could be lower compared with clinical trials
Description of treatment efficacy in special patient populations	Potential focus on efficacy in special patient populations, often underrepresented in (or excluded from) RCTs	
Evaluation of efficacy in settings where an RCT has not been performed (rare tumors)	Production of evidence in a setting suffering from the absence of an RCT	
Nonrandomized comparison of patients receiving different treatments	Production of evidence in a setting suffering from the absence of a direct comparison	Selection bias is inherent in nonrandomized groups and cannot be avoided even with statistical techniques (e.g., propensity score, multivariate analysis). The quality of data sources, collection, and verification could be lower compared with clinical trials.
Use of treatments within specific geographic and/or economic contexts	Production of evidence in patients with different characteristics compared with RCTs (due to ethnicity, disease characteristics, and other treatments). Production of pharmaco-economic data within a specific country or a specific health system	Results produced within a specific geographic and/or economic context cannot be applied to different contexts.

Table 2. Strengths and weaknesses of RWE in cancer.

tors in the LMICs need to be engaged and play a proactive role, as there is a critical need for RWE policy that accounts for regional considerations. Local RWE policy can be used to shape RWE dialogue and provide clear guidance on potential applications of RWE, including for regulatory submissions. RWE policy guidelines also have the potential to promote rigorous data standards and governance procedures that can ultimately lead to improved data quality and integrity. Instituting policy will finally incentivize RWE adoption and build trust associated with using RWE in emerging economies **(31)**.

In conclusion, RWE can provide insights into patient profiles, disease detection, treatment choice, dosing strategies, treatment sequencing, adverse event management, and the associated financial toxicity of oncology treatment. However, the full potential of RWE is untapped in emerging economies due to structural and behavioral factors. Structural barriers include a need for regulatory

engagement, real-world data availability, quality, and integrity. Behavioral barriers include entrenched healthcare professional behaviors that impede rapid RWE understanding and adoption. These barriers can be addressed with close collaboration of healthcare stakeholders, of whom regulators need to be at the forefront, given their ability to facilitate the use of RWE in healthcare policy and legislation.

References

1. *Caro JJ, Speckman JL. Existing treatment strategies: does noncompliance make a difference? J Hypertens Suppl. 1998;16(7):S31-4.*
2. *Simons WR, Krishnan AA. The economic value of lamotrigine as a mood stabilizer: a U.S. managed care perspective. Manag Care Interface. 2004;17(12):44-9.*
3. *Makady A, de Boer A, Hillege H, Klungel O, Goettsch W; (on behalf of GetReal Work Package 1). What Is Real-World Data? A Review of Definitions Ba¬sed on Literature and Stakeholder Interviews. Value Health. 2017;20(7):858-865. doi: 10.1016/j. jval.2017.03.008.*
4. *GetReal consortium. [Internet] RWE navigator – sources of real-world data. [Consultado 30 octubre 2023]. Disponible en: <https://rwe-navi¬gator.eu/ use-real-world-evidence/sources-of-real-world-data/>.*
5. *National Institutes of Health (NIH). [Internet]. Pragmatic Trials Collaboratory. Common real-world data sources. [Consultado 30 octubre 2023]. Disponible en: https://rethinkingclinicaltrials.org/ chapters/conduct/acquiring-real-world-data/common-real-world-data-sources/.*
6. *European Medicines Agency (EMA). [Internet]. Guideline on registry-based studies (2021). [Consultado 30 octubre 2023]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/ documents/scientific-guideline/guideline-registry-based-studies_en-0.pdf*
7. *Food and Drug Administration (FDA). [Internet]. Real-world data: assessing registries to support regulatory decision-making for drug and biological products – guidance for industry (2021). [Consultado 30 octubre 2023]. Disponible en: https://www.fda.gov/media/154449/download*
8. *de Lusignan S, Crawford L, Munro N. Creating and using real-world evidence to answer questions about clinical effectiveness. J Innov Health Inform. 2015;22(3):368-73. doi: 10.14236/jhi.v22i3.177.*
9. *Saesen R, Lacombe D, Huys I. Real-world data in oncology: a questionnaire-based analysis of the academic research landscape examining the policies and experiences of the cancer cooperative groups. ESMO Open. 2023 Apr;8(2):100878. doi: 10.1016/j. esmoop.2023.100878. Epub 2023 Feb 21.*
10. *Cave A, Kurz X, Arlett P. Real-World Data for Regulatory Decision Making: Challenges and Possible Solutions for Europe. Clin Pharmacol Ther. 2019;106(1):36-39. doi: 10.1002/cpt.1426.*
11. *Innovative Medicines Initiative (IMI). [Internet]. EHDEN project factsheet. [Consultado 25 octubre 2023]. Disponible en: https://www.imi.europa.eu/ projects-results/project-factsheets/ehden.*
12. *Pulini AA, Caetano GM, Clautiaux H, Vergeron L, Pitts PJ, Katz G. Impact of Real-World Data on Market Authorization, Reimbursement Decision & Price Negotiation. Ther Innov Regul Sci. 2021;55(1):228-238. doi: 10.1007/s43441-020-00208-1.*
13. *Pregelj L, Hwang TJ, Hine DC, Siegel EB, Barnard RT, Darrow JJ, et al. Precision Medicines Have Faster Approvals Based on Fewer And Smaller Trials Than Other Medicines. Health Aff (Millwood). 2018;37(5):724-731. doi: 10.1377/hlthaff.2017.1580.*
14. *Davis C, Naci H, Gurpinar E, Poplavska E, Pinto A, Aggarwal A. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. BMJ. 2017;359:j4530. doi: 10.1136/bmj.j4530.*
15. *Saesen R, Lejeune S, Quaglio G, Lacombe D, Huys I. Views of European Drug Development Stakeholders on Treatment Optimization and Its Potential for Use in Decision-Making. Front Pharmacol. 2020:11:43. doi: 10.3389/fphar.2020.00043.*
16. *Eichler HG, Pignatti F, Schwarzer-Daum B, Hidalgo-Simon A, Eichler I, Arlett P, et al. Randomized Controlled Trials Versus Real World Evidence: Neither Magic Nor Myth. Clin Pharmacol Ther. 2021;109(5):1212-1218. doi: 10.1002/cpt.2083.*
17. *Skovlund E, Leufkens HGM, Smyth JF. The use of real-world data in cancer drug development. Eur J Cancer. 2018;101:69-76. doi: 10.1016/j. ejca.2018.06.036.*
18. *Karim S, Booth CM. Effectiveness in the Absence of Efficacy: Cautionary Tales From Real-World Evidence. J Clin Oncol. 2019;37(13):1047-1050. doi: 10.1200/JCO.18.02105.*
19. *Tannock IF, Amir E, Booth CM, Niraula S, Ocana A, Seruga B, et al. Relevance of randomised controlled trials in oncology. Lancet Oncol. 2016;17(12):e560-e567. doi: 10.1016/ S1470-2045(16)30572-1.*
20. *Hall PS. Real-world data for efficient health technology assessment. Eur J Cancer. 2017;79:235-237. doi:10.1016/j.ejca.2017.04.003.*
21. *Jin S, Pazdur R, Sridhara R. Re-Evaluating Eligibility Criteria for Oncology Clinical Trials: Analysis*

of Investigational New Drug Applications in 2015. J Clin Oncol. 2017;35(33):3745-3752. doi:10.1200/JCO.2017.73.4186.

22. *Haynes B. Can it work? Does it work? Is it worth it? The testing of health care interventions is evolving. BMJ. 1999;319:652–653.*

23. *Mailankody S, Prasad V. Overall Survival in Cancer Drug Trials as a New Surrogate End Point for Overall Survival in the Real World. JAMA Oncol. 2017;3(7):889-890. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5296.*

24. *Pazdur R. The seamless approach to drug development in oncology. Clin Adv Hematol Oncol. 2016;14(12):958-959.*

25. *Castelo-Branco L, Pellat A, Martins-Branco D, Valachis A, Derksen JWG, Suijkerbuijk KPM, et al. ESMO Guidance for Reporting Oncology real- World evidence (GROW). Ann Oncol. 2023:S0923-7534(23)04018-8. doi: 10.1016/j.an-nonc.2023.10.001.*

26. *Petracci F, Ghai C, Pangilinan A, Suarez LA, Uehara R, Ghosn M. Use of real-world evidence for oncology clinical decision making in emerging economies. Future Oncol. 2021;17(22):2951-2960. doi: 10.2217/fon-2021-0425.*

27. *Akhras KS, Alsheikh-Ali AA, Kabbani S. Use of real-world evidence for healthcare decision-making in the Middle East: practical considerations and future directions. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2019;19(3):245-250. doi: 10.1080/14737167.2019.1568243.*

28. *Obey D. H.R. 1 – American Recovery and Reinvestment Act of 2009.[Internet]. 111th Congress (2009–2010). [Consultado 25 octubre 2023]. Disponible en: http://www.congress.gov/bill/111th-congress/ house-bill/1/textGoogle Scholar*

29. *Justo N, Espinoza MA, Ratto B, Nicholson M, Rosselli D, Ovcinnikova O, et al. Real-World Evidence in Healthcare Decision Making: Global Trends and Case Studies From Latin America. Value Health. 2019;22(6):739-749. doi: 10.1016/j.jval.2019.01.014.*

30. *Fierce Pharma. Taylor P. [Internet]. CFDA disputes claim that 80% of Chinese trials faked data but admits serious problems. (2016). [Consultado 25 octubre 2023]. Disponible en: https://www.fiercepharma.com/ pharma-asia/cfda-disputes-claim-80-chinese-clinical-trials-were-faked*

31. *Guidelines for Real-World Evidence to Support Drug Development and Review (Interim).[Internet]. National Medical Products Administration (China NMPA). Updated. (2020). [Consultado 30 de octubre 2023]. Disponible en: http://english.nmpa.gov.cn/2020-01/07/c_456245.html*

EDITORIAL

Revolution of antibody-drug conjugates in cancer, where are we headed?

Revolución de los conjugados anticuerpo-fármaco en el cáncer, ¿a donde vamos?

Nicolle Wagner-Gutiérrez[1], Vladmir C. Cordeiro de Lima[2], Helano C. Freitas[2], Claudio Martín[3], Luis Corrales[4], Andrés F. Cardona[5], Oscar Arrieta[6]

1. Faculty of Medicine, Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia.
2. Thoracic Oncology Unit, Department of Medical Oncology, A. C. Camargo Cancer Center, São Paulo, Brazil.
3. Thoracic Oncology Unit, Alexander Fleming Institute, Buenos Aires, Argentina.
4. Department of Medical Oncology, Center for Cancer Research and Management - CIMCA, San José, Costa Rica.
5. Institute for Research and Education, Luis Carlos Sarmiento Angulo Cancer Treatment and Research Center (CTIC), Bogotá, Colombia.
6. Thoracic Oncology Unit, National Cancer Institute – INCaN, México, México.

Nanomedicine has facilitated the development of bioactive molecules in various human organs. Microscale design has overcome specific physiological barriers, allowing for the improvement of the therapeutic index, reduction of the effective biological dose, and a decrease in adverse reactions **(1)**. The primary goal of a pharmacological delivery system such as Antibody-Drug Conjugates (ADCs) is to prolong, localize, and enable a protected pharmacological interaction with diseased tissue. Additionally, targeted release systems reduce dosing frequency, minimize adverse effects, and reduce fluctuations in circulating levels (the volume of distribution of an ADC is 6 to 10 liters, and the terminal elimination half-life is 4 to 6 days) **(2)**. Nanodevices capable of modulating adverse reactions and improving the delivery of the active medication (SMART) are composed of chimeric or hybrid soft materials.

What are ADCs?

ADCs represent one of the most promising therapeutic classes for cancer treatment and as shown in **Figure 1**, they are made up of three main components: the antibody (targeted), the linker (connecting the antibody to the payload), and the payload (cytotoxic agent) **(3,4)**. Essentially, they consist of the binding of a monoclonal antibody to a cytotoxic drug (payload) through a chemically stable linker **(3)**. These linkers can be biodegradable or considered cleavable or non-cleavable **(5)**. Furthermore, ADCs are classified into

Recibido:
Enero 15, 2024

Aceptado:
Enero 18, 2024

Correspondencia:
vladmir.lima@accamargo.org.br

DOI: 10.56050/01205498.2369

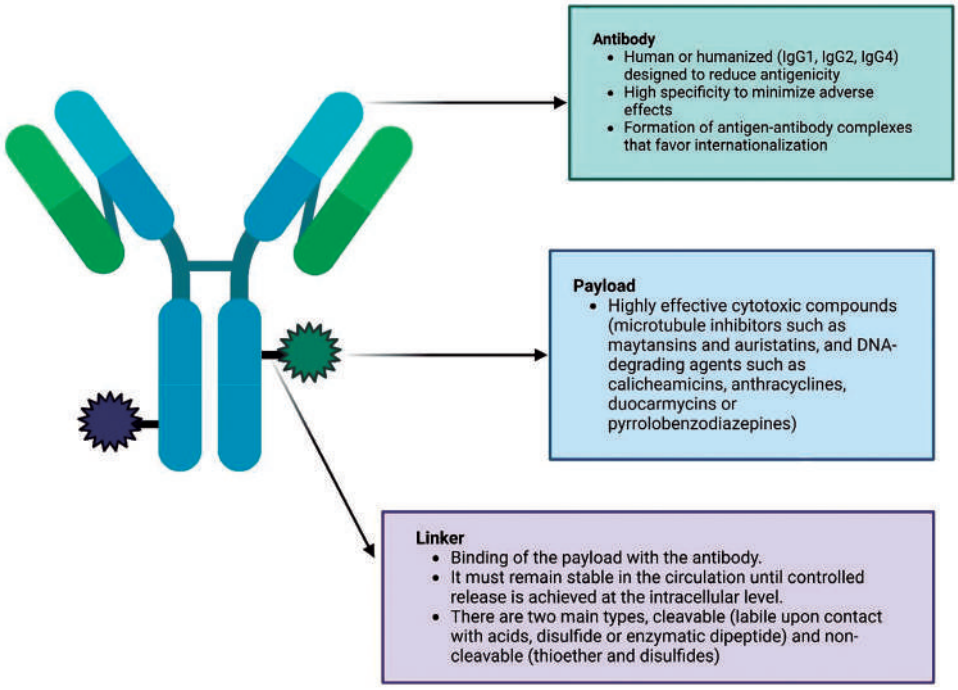


Figure 1. Components of an Antibody-Drug Conjugate (ADC). An ADC consists of a monoclonal antibody specific against a protein expressed in the surface of tumor cells (target), bound to a potent cytotoxic drug (payload) through a chemical linker that can be chemically stable (non-cleavable) or be cleaved due to modifications in tumor environment's pH or enzymatically. ADCs that bear a linker cleavable by intracellular enzymes and a payload that is permeable to the cell membrane have improved efficacy since the drug released upon the target cell death and lysis can permeate and kill adjacent cells (bystander effect). The ratio between the number of payload and antibody molecules is called DAR (drug to antibody ratio), and it is directly proportional to the ADCs potency. Depending on the class of antibody employed, the Fc domain can also induce immune-mediated antitumoral responses through the activation of the complement system or the recruitment of innate immune cells like macrophages.

five classes based on the sequence of their constant region for the heavy chain of IgM, IgD, IgG, IgE, and IgA. The most frequently used are IgG1, IgG2, and IgG4. Some of these subclasses are potent activators of the classical complement pathway, which increases their affinity for the tumor cell surface and C1q against the Fc domain, followed by enzymatic activation of C1r and subsequent lysis of abnormal cell bodies **(6)**. ADCs are designed to reduce systemic exposure to cytotoxic agents by facilitating the specific intracellular delivery of the payload.

The considerable success of this emerging pharmacological modality in various types of cancer is demonstrated by the availability of 11 FDA-approved ADCs in the United States for 20 specific indications. Moreover, the prolific development of ADCs is reflected in the inclusion of four new compounds in less than 3 years and the evaluation of over a hundred new products in phase I to III clinical trials **(7)**. A recent economic analysis revealed that the global ADC market was worth 7.8 billion USD in 2022, with a projected compound annual growth rate of 11,2% between 2023 and 2030 **(8)**. Despite advancements in ADC development, their clinical potential in patients with refractory solid and hematological tumors is limited by various factors, including intra and intertumoral heterogeneity leading to genomic and phenotypic variability.

Since the 1970s, there have been countless strategies for the synthesis and advancement of ADCs, targeting both solid and hematological tumors. Various forms of drug-conjugates have been suggested, including bispecific ADCs, bi-epitope ADCs, Fab-fragment ADCs (FabDCs), single-chain antibody fragment drug conjugates, nanobody drug conjugates, peptide drug conjugates, radioimmune conjugates, bispecific monoclonal antibodies (mAbs), dual payloads, nanoparticles, and more **(9)**. The first clinical trials of ADCs designed for solid tumors were conducted in the 1980s; however, the results were discouraging due to the toxicity profile, the limited overall response rate (ORR), and lack of clinical benefit. In 2000, gemtuzumab ozogamicin (anti-CD33) was approved by the FDA against refractory acute myeloid leukemia, and a decade later, brentuximab vedotin was included for the treatment of Hodgkin and non-Hodgkin anaplastic lymphoma. Shortly thereafter, ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) targeting HER2 was approved for metastatic HER+ breast cancer, becoming the first ADC approved for solid tumors **(7,9)**.

Current and future applications of ADCs in solid tumors

The oncogenic role of HER2 primarily results from gene overexpression, leading to an increased number of HER2 heterodimers on the cell surface, which in turn induces cell transformation and tumorigenic growth in multiple cancer types, including breast cancer **(9)**. As of now, even though HER2 plays a significant role in various solid tumors, the way HER2 contributes to oncogenesis and the predictive value of HER2 alterations do not always align across different tumor types. Consequently, the effectiveness of HER2-targeted therapies can vary depending on the specific cancer type and the overall disease context **(10)**. As mentioned above, the first drug of its class approved for the treatment of a solid malignancy was T-DM1 which is an ADC that links trastuzumab to DM1, a cytotoxic microtubule inhibitor, via an unbreakable thioether linker **(10)**. The first approval, in February 2013, was based on results of the landmark phase 3 EMILIA trial (NCT00829166) comparing it to treatment with lapatinib plus capecitabine patients with HER2-positive, advanced breast cancer previously treated with trastuzumab and a taxane **(11)**.

Another first-in-class ADC, trastuzumab deruxtecan (T-Dxd) was first approved in 2021 **(9)**. T-DXd is an anti-HER2 ADC that combines trastuzumab with a novel topoisomerase I inhibitor payload called DXd. It was approved in the United States and Japan for the treatment of advanced or metastatic HER2-positive breast cancer in patients who have undergone at least two prior anti-HER2-based therapies. It is also undergoing accelerated assessment in Europe. In 2020, the FDA granted T-DXd a breakthrough therapy designation for metastatic HER2-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC) after platinum-based therapy and priority review for the treatment of HER2-positive metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma **(10)**. T-DXd stands out from previous anti-HER2 ADCs due to its unique topoisomerase I inhibitor and other biochemical enhancements, making it effective in various cancer types **(11)**.

Trastuzumab duocarmazine (SYD985) is a novel ADC that links trastuzumab with the alkylating agent duocarmycin through a cleavable linker, like deruxtecan, whereas duocarmycin can permeate cell membranes, enabling effective bystander killing. Encouraging phase I trials results have led to the ongoing phase III trial, TULIP, which is comparing SYD985 to the treatment of physician's choice (TPC) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer who have previously received at least two HER2-targeted treatments **(12)**.

In addition, RC48-ADC, also known as disitamab vedotin, is a newly developed ADC targeting HER2, composed of trastuzumab linked to the payload monomethyl auristatin E (MMAE) through a cleavable linker **(9)**. It has demonstrated promising anti-tumor activity in a phase II trial for HER2-positive urothelial cancer, achieving a 51,2% objective response rate as a second-line treatment. It received approval in China in June 2021 and is currently undergoing phase III trials for HER2-

positive breast cancer, HER2-low metastatic breast cancer, and urothelial carcinoma **(13)**.

Another novel and potentially histology-agnostic ADC target is trophoblast cell-surface antigen 2 (Trop-2) which is expressed in a wide variety of epithelial tumors and is associated with cancer invasion and metastasis **(11)**. Based on this emerging evidence and the availability of potent ADCs targeting Trop-2, this antigen represents a highly promising and novel target for potential effectiveness across various tumor histologies.

One example is sacituzumab govitecan, an ADC that consists of an antibody targeting Trop-2 linked to the cytotoxic SN-38, derived from irinotecan **(14)**. Like T-DXd, it carries a membrane-permeable payload that induces a bystander effect and features a hydrolyzable linker for warhead release in the tumor microenvironment **(11)**. In April 2020, the FDA granted accelerated approval for sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer (TNBC) patients who had received at least two prior therapies, based on a phase 1/2 study involving patients with a median of three previous therapies **(15)**. Posteriorly, the activity of sacituzumab govitecan against relapsed/refractory metastatic TNBC and hormone-positive breast carcinoma in two phase III trials (ASCENT and TROPICS-02). It has also shown activity against small cell lung cancer, NSCLC, and endometrial cancer **(16)** with consistent toxicity profiles regarding previous findings in breast cancer and metastatic urothelial carcinoma **(11)**.

Another ADC targeting Trop-2 that has demonstrated significant potential in treating solid tumors is Datopotamab deruxtecan (Datopotamab-DXd) **(11)**. It is a Trop-2-directed ADC consisting of DXd linked to a Trop-2-targeted monoclonal antibody using a cleavable linker, is presently undergoing evaluation in the phase 1 TROPION-PanTumor01 study (NCT03401385), which includes patients with diverse solid tumors **(11,17)**. Recently released findings from this study indicate that the compound could be effective in multiple diseases **(18)**.

The shift from histology-centered cancer treatment to tailoring therapies based on tumor molecular profiles has gained recent prominence,

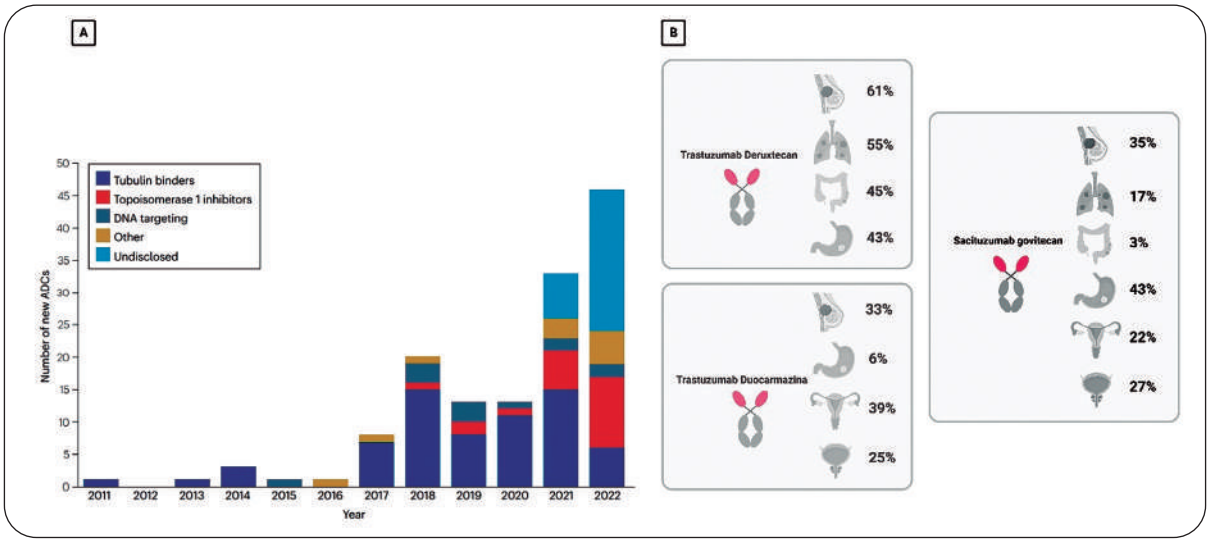


Figure 2. Emerging Activity of ADCs in Multiple Cancer Types.

A. Number of new ADCs evaluated in clinical trials between 2012 and 2022. Since 2021, the proportion of ADCs containing topoisomerase-1 inhibitors has steadily increased.

B. Emerging activity of some representative ADCs in various solid tumors, considering the overall response rate (ORR) based on histological subtype. ORR was defined as the proportion of patients achieving partial or complete response after exposure to the ADC in any phase of research.

Medication (Pharmaceutical Industry)	Commercial name	Target antigen	Places of approval	Date of approval	Indication
Hematologic Neoplasms					
Gemtuzumab ozogamicin (Pfizer)	Mylotarg®	CD33	FDA/EMA/PMDA	2000	Acute myeloid leukemia
Brentuximab vedotin (Seagen)	Adcetris®	CD30	FDA/EMA/PMDA/NMPA	2011	Hodgkin lymphoma and anaplastic large cell lymphoma
Inotuzumab ozogamicin (Pfizer)	Besponsa®	CD22	FDA/EMA/PMDA/NMPA	2017	Acute lymphoblastic leukemia
Moxetumomab pasudotox (AstraZeneca)	Lumoxiti®	CD22	FDA/EMA	2018	Hairy cell leukemia
Polatuzumab vedotin (Roche)	Polivy®	CD79B	FDA/EMA	2019	Diffuse large B-cell lymphoma
Belantamab mafodotin (GSK)	Blenrep®	BCMA	EMA	2020	Multiple myeloma
Loncastuximab tesirine (ADC Therapeutics)	Zynlonta®	CD19	FDA	2021	Diffuse large B-cell lymphoma
Solid Neoplasms					
Ado-T-DM1 (Roche)	Kadcyla®	HER2	FDA/EMA/PMDA/NMPA	2013	HER2-positive breast cancer
Enfortumab vedotin (Seagen)	Padcev®	Nectin-4	FDA	2019	Urothelial carcinoma
Fam-trastuzumab deruxtecan (Daiichi Sankyo)	Enhertu®	HER2	FDA/EMA/PMDA	2019	Breast Cancer, Gastric Cancer, and Non-Small Cell Lung Cancer
Sacituzumab govitecan (Immunomedics)	Trodelvy®	Trop-2	FDA/NMPA	2020	Breast cancer and urothelial carcinoma
Cetuximab sarotalocan (Rakuten Medical)	Akalux®	EGFR	PMDA	2020	Locally advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck
Disitamab vedotin (RemeGen)	Aidixi®	HER2	NMPA	2021	Locally advanced or metastatic gastric cancer
Tisotumab vedotin (Genmab/Seagen)	Tivdak®	TF	FDA	2021	Recurrent or metastatic cervical cancer
Mirvetuximab soravtansine (ImmunoGen)	ELAHERE™	FRα	FDA	2022	Ovarian or primary peritoneal cancer

Table 1. ADCs Approved as of December 2022, including 15 drugs for solid and hematologic tumors and over 400 molecules in preclinical development.

rooted in early-phase studies enrolling patients transcending specific tumor histology **(19)**. While this approach has been evident since the early days of cancer drug development, initial attempts with ADCs yielded limited success and significant toxicity as previously mentioned with T-DM1, an ADC that took a different path by focusing on HER2-positive metastatic breast cancer, leading to rapid development and FDA approval.

Subsequent trials in other HER2-overexpressing cancer types were less successful due to factors like HER2 heterogeneity and tumor microenvironment variations **(20,21)**. Recent bioengineering innovations in the design of ADCs have partially overcome these challenges, resulting in expanded ADC indications, exemplified by T-DXd and sacituzumab govitecan receiving FDA approval for distinct cancer types in under two years **(11)**. Emerging clinical data show the potential of novel ADCs in various tumors as shown in **Figure 2**, confirmed by ongoing basket trials across histologies, further endorsing this adaptable approach in cancer treatment.

Highlighted in **Table 1**, are the ADCs Approved as of December 2022, including 15 drugs for solid and hematologic tumors and over 400 molecules in preclinical development. It has been theorized that this next-generation of ADCs has the potential to meet the criteria for a treatment capable of demonstrating anticancer effects in any tumor expressing the targeted antigen through the utilization of a high drug-to-antibody ratio (DAR), cleavable linkers, and membrane-permeable payloads that can induce a bystander effect **(11)**. Clinical evidence supporting this theory is accumulating using novel ADCs in various cancer types and further confirmation may come from ongoing basket trials evaluating novel ADCs across different tumor histologies, with or without biomarker selection. ADCs, initially thought to require high antigen expression for effectiveness, have seen recent developments challenging this notion. Alternative biomarkers, such as HER2 mutations in NSCLC, have become more relevant for patient selection. Despite some ADCs gaining approval without biomarker selection, their activity still depends on target expression. This indicates that the optimal biomarker varies for each ADC, highlighting the need for further research to refine predictive biomarkers and enhance their utility in clinical decision-making which will pave the way for the continuing revolution of ADCs.

References

1. *Crescioli S, Kaplon H, Chenoweth A, Wang L, Visweswaraiah J, Reichert JM. Antibodies to watch in 2024. MAbs. 2024;16(1):2297450.*
2. *Wei Q, Li P, Yang T, Zhu J, Sun L, Zhang Z, et al. The promise and challenges of combination therapies with antibody-drug conjugates in solid tumors. J Hematol OncolJ Hematol Oncol. 2024;17(1):1.*
3. *Zhang L, Shen D, Yu L, Yan Y, Wasan HS, Yu J, et al. Is antibody-drug conjugate a rising star for clinical treatment of solid tumors? A systematic review and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2022;177:103758.*
4. *Criscitiello C, Morganti S, Curigliano G. Antibody-drug conjugates in solid tumors: a look into novel targets. J Hematol OncolJ Hematol Oncol. 2021;14(1):20.*
5. *Pettinato MC. Introduction to Antibody-Drug Conjugates. Antibodies. 2021;10(4):42.*
6. *Passaro A, Jänne PA, Peters S. Antibody-Drug Conjugates in Lung Cancer: Recent Advances and Implementing Strategies. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2023;41(21):3747–61.*
7. *Zinn S, Vazquez-Lombardi R, Zimmermann C, Sapra P, Jermutus L, Christ D. Advances in antibody-based therapy in oncology. Nat Cancer. 2023;4(2):165– 80.*
8. *Fu Z, Li S, Han S, Shi C, Zhang Y. Antibody drug conjugate: the "biological missile" for targeted can¬cer therapy. Signal Transduct Target Ther. 2022;7(1):1–25.*
9. *Kondrashov A, Sapkota S, Sharma A, Riano I, Kurzrock R, Adashek JJ. Antibody-Drug Conjugates in Solid Tumor Oncology: An Effectiveness Payday with a Targeted Payload. Pharmaceutics. 2023;15(8):2160.*
10. *Guidi L, Valenza C, Trapani D, Curigliano G. Antibody–drug conjugates targeting HER2-mutant or HER2-(non) amplified solid tumors: is HER2 an agnostic target? Expert Opin Biol Ther. 2023;23(11):1039–42.*
11. *Tarantino P, Carmagnani Pestana R, Corti C, Modi S, Bardia A, Tolaney SM, et al. Antibody–drug conjugates: Smart chemotherapy delivery across tumor histologies. CA Cancer J Clin. 2022;72(2):165–82.*
12. *Banerji U, van Herpen CML, Saura C, Thistlethwaite F, Lord S, Moreno V, et al. Trastuzumab duocarmazi-*

ne in locally advanced and metastatic solid tumours and HER2-expressing breast cancer: a phase 1 dose-escalation and dose-expansion study. Lancet Oncol. 2019;20(8):1124–35.

13. *Shi F, Liu Y, Zhou X, Shen P, Xue R, Zhang M. Disitamab vedotin: a novel antibody-drug conjugates for cancer therapy. Drug Deliv. 2022;29(1):1335–44.*

14. *Sharkey RM, McBride WJ, Cardillo TM, Govindan SV, Wang Y, Rossi EA, et al. Enhanced Delivery of SN- 38 to Human Tumor Xenografts with an Anti-Trop- 2-SN-38 Antibody Conjugate (Sacituzumab Govitecan). Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 2015;21(22):5131–8.*

15. *Wahby S, Fashoyin-Aje L, Osgood CL, Cheng J, Fiero MH, Zhang L, et al. FDA Approval Summary: Accelerated Approval of Sacituzumab Govitecan-hziy for Third-line Treatment of Metastatic Triple-negative Breast Cancer. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 2021;27(7):1850–4.*

16. *Bardia A, Messersmith WA, Kio EA, Berlin JD, Vahdat L, Masters GA, et al. Sacituzumab govitecan, a Trop-2-directed antibody-drug conjugate, for patients with epithelial cancer: final safety and efficacy results from the phase I/II IMMU-132-01 basket trial. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2021;32(6):746–56.*

17. *Spira A, Lisberg A, Sands J, Greenberg J, Phillips P, Guevara F, et al. OA03.03 Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd; DS-1062), a TROP2 ADC, in Patients With Advanced NSCLC: Updated Results of TROPION-PanTumor01 Phase 1 Study. J Thorac Oncol. 2021;16(3):S106–7.*

18. *Bardia A, Juric D, Shimizu T, Tolcher A, Karim R, Spira A, et al. LBA4 Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd), a TROP2-directed antibody-drug conjugate (ADC), for triple-negative breast cancer (TNBC): Preliminary results from an ongoing phase I trial. Ann Oncol. 2021;32:S60.*

19. *Pestana RC, Sen S, Hobbs BP, Hong DS. Histology-agnostic drug development - considering issues beyond the tissue. Nat Rev Clin Oncol. 2020;17(9):555–68.*

20. *Sartore-Bianchi A, Lonardi S, Martino C, Fenocchio E, Tosi F, Ghezzi S, et al. Pertuzumab and trastuzumab emtansine in patients with HER2-amplified metastatic colorectal cancer: the phase II HERACLES-B trial. ESMO Open. 2020;5(5):e000911.*

21. *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– 53.*

EDITORIAL

Tumor heterogeneity: the next frontier

Heterogeneidad tumoral: la próxima frontera

Oscar Arrieta[1,2], Luis Cabrera[1], David Davila[1], Alejandro Ruíz-Patiño[3], Andrés F. Cardona[4]

1. Thoracic Oncology Unit, Instituto Nacional de Cancerología – INCaN, México City, México.
2. Personalized Medicine Laboratory, Instituto Nacional de Cancerología (INCan), México City, México.
3. Foundation for Clinical and Applied Cancer Research – FICMAC, Bogotá, Colombia.
4. Institute of Research and Education, Luis Carlos Sarmiento Ángulo Cancer Treatment and Research Center – CTIC, Bogotá, Colombia.

Since 1983, Heppner et al. described the importance of recognizing that cancers can be composed of multiple clonal subpopulations of cells that differ among themselves in many properties, including karyotype, growth rate, ability to metastasize, immunological characteristics, production and expression of markers, and sensitivity to therapeutic modalities. Such tumor heterogeneity has been demonstrated in various animal tumors of differing etiology, tissue and cellular origin, and species. Likewise, it was then demonstrated in autochthonous, as well as transplanted, tumors. Similar results have been reported for human cancers, reflecting at least partially the existence of clonal subpopulations. Heterogeneity is not a unique property of malignancy. Preneoplastic tumors, as well as normal tissues, are also composed of cellular subpopulations **(1,2)**.

Proposed mechanisms for the origin of tumor heterogeneity include the coalescence of multiple foci of cancer clones and the generation of diverse subpopulations from a single clone. This latter process could be due to genetic errors arising from classical genetic mechanisms or the production of cellular variants, as in normal tissue differentiation. Indeed, specific tumor subpopulations have been shown to produce variants at high frequency. In some cases, this frequency can be modified by environmental circumstances. Nontumor cells may also contribute to the production of cancer cell variants, perhaps in the case of infiltrating lymphocytic cells, by producing mutagens or by somatic hybridization with cancer cells. Production of tumor cell variants is a dynamic process that can occur at any time **(3)**. With the continuous development and gradual improvement of technologies such as next-generation sequencing and single-cell sequencing, it has become possible to achieve deep

Recibido:
Enero 15, 2024

Aceptado:
Enero 18, 2024

Correspondencia:
ogar@unam.mx

DOI: 10.56050/01205498.2370

analysis of individual cells or whole genomes of tumors in different regions spatially or temporally, thus deepening researchers' understanding of the corresponding theoretical and molecular mechanisms of tumor heterogeneity.

In solid tumors, the accumulation of genetic and epigenetic alterations and chromosomal aberrations is accelerated to promote cell growth, proliferation, and migration. These facts can be amplified by the expression of oncogenes or the loss of tumor suppressor genes that compromise the DNA repair mechanisms or the spindle assembly checkpoint, causing genomic instability; by exposure to endogenous or exogenous toxic factors, including therapeutic agents, by the tumor microenvironment (TME) considering nutritional limitations, hypoxia, and immune cell infiltration, likewise, due to other genetic and non-genetic factors. Cancer genomics studies, including large-scale sequencing projects such as The Cancer Genome Atlas (TCGA) and the International Cancer Genome Consortium (ICGC), have cataloged genetic interpatient tumor heterogeneity for cancers of the same histological subtype. Non-genetic phenotypic and functional heterogeneity is also well recognized, as is heterogeneity within the TME **(4)**. As high throughput technologies become more affordable and readily accessible, researchers continue to expand their understanding of the factors that influence tumor heterogeneity and shape the TME during diagnosis and throughout treatment regimens. Patients with the same malignancy may experience different outcomes before and after treatment. This interpatient heterogeneity is often seen in the clinic and is primarily attributed to differences in acquired somatic mutations. Patients develop mutations not only in different genes but also in different domains within the same gene **(5,6)**. Heterogeneity is also prevalent within an individual patient and can be intratumor, inter-metastatic or intrametastatic heterogeneity. Intratumor heterogeneity consists of a single tumor mass that contains several distinct subpopulations of cells, each behaving differently with varied responses to therapeutic intervention **(7)**. Furthermore, inter-metastatic heterogeneity can be observed between different tumor masses, as subpopulations of cells can migrate from the primary tumor and travel to distant sites within the body to form metastatic lesions. Heterogeneity between malignant lesions is the most common clinical observation in patients with advanced metastatic disease **(8)**. Like intratumor heterogeneity, intrametastatic heterogeneity is defined by multiple cellular subpopulations within a single metastatic lesion.

The objective of personalized therapy in cancer is to allow the identification of oncogenic drivers compatible with specific medications that are more effective, less toxic, and more cost-effective **(9)**. However, most patients who experience a significant response develop resistance related to the subclonal evolution of the disease that responds, at least in part, to the underlying heterogeneity. Another group of patients presents primary resistance despite having potentially modulable genomic alterations. A significant culprit of therapy resistance appears to be intra-tumoral heterogeneity, arising from the pre-existence of therapy-insensitive clones or therapy-induced mutations **(8,9)**. Adding another layer of complexity, a heterogeneous local microenvironment further increases intra-tumoral heterogeneity by influencing the phenotypes of various cancer and non-cancer cells **(Figure 1)**. This extensive intercellular variation, or intra-tumoral heterogeneity, provides many therapeutic opportunities associated with mechanisms **(Table 1)**.

A significant limitation of current methods of tumor analysis at diagnosis is the failure to capture the full spectrum of spatial and temporal tumor heterogeneity, including the totality of genetic, epigenetic, or microenvironmental variations in a patient tumor. Consequently, targeted therapies selected based upon analysis of a small region of the patient tumor (current clinical practice) allow the opportunity for Darwinian selection of cells that evade therapy and feed tumor recurrence. Tumor subtypes are currently identified by biomarkers, signature gene expression, or signaling pathway activity within a small biopsy or a resected tumor. However, multiple spatial sampling of tumors has revealed that genetically diverse and

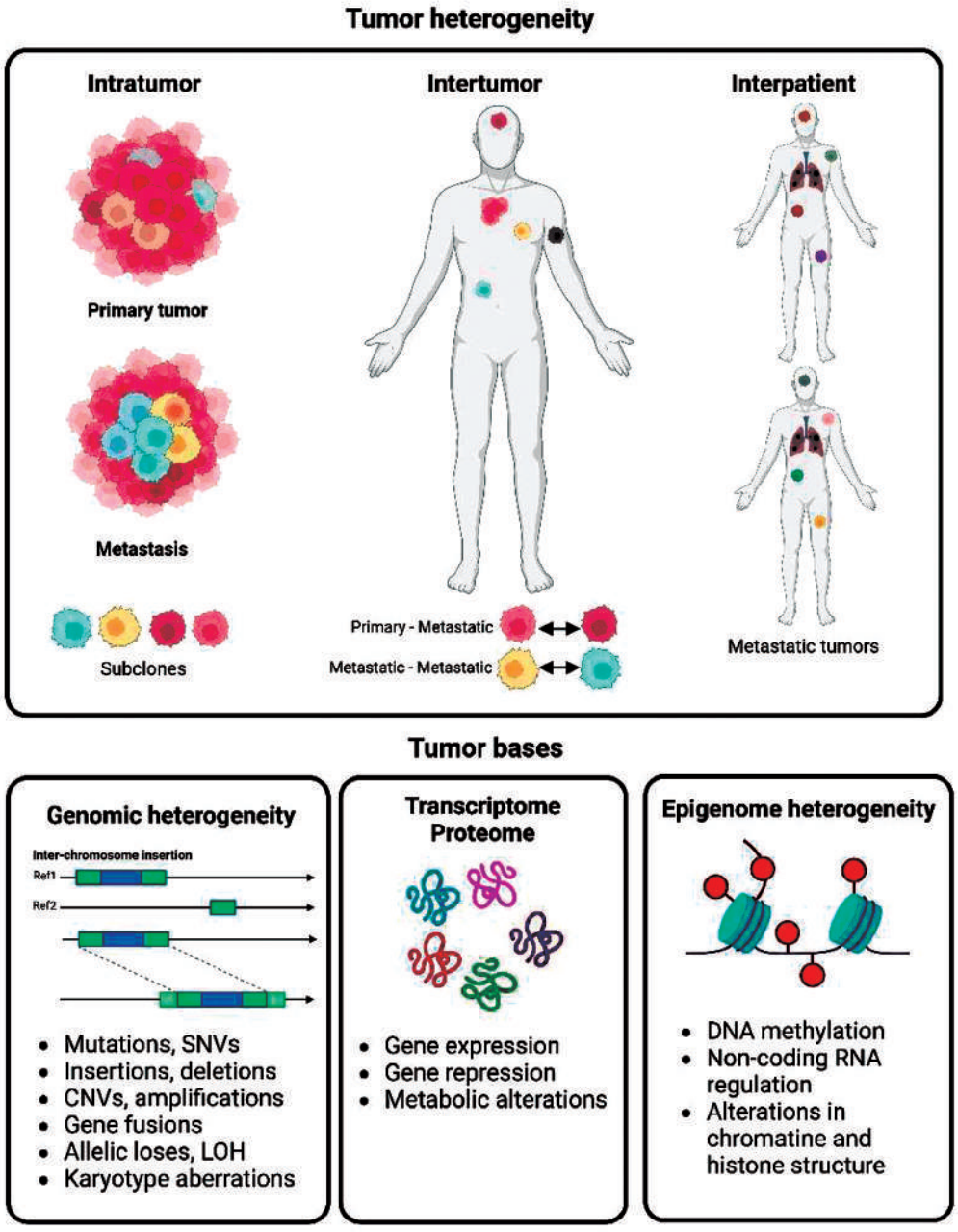


Figure 1. Tumor heterogeneity, biological bases, and presentation formats.

epigenetically divergent subclones coexist in malignant tumors **(9)**.

A significant limitation of current methods of tumor analysis at diagnosis is the failure to capture the full spectrum of spatial and temporal tumor heterogeneity, including the totality of genetic, epigenetic, or microenvironmental variations in a patient tumor. Consequently, targeted therapies selected based upon analysis of a small region of the patient tumor (current clinical practice) allow the opportunity for Darwinian selection of cells that evade therapy and feed tumor recurrence. Tumor subtypes are currently identified by biomarkers, signature gene expression, or signaling pathway activity within a small biopsy or a resected tumor. However, multiple spatial sampling of tumors has revealed that genetically diverse and epigenetically divergent subclones coexist in ma-

	Resistance Mechanism	Modifying resistance
Genetic Heterogeneity	Mutations that prevent drug-target binding	-Novel inhibitors that bind at different sites or have increased affinity for the drug target
	Mutations upstream or downstream of the target molecule	-Target multiple points in the same pathway
	Mutations that activate compensatory pathways	-Inhibit multiple targets
	Mutations that affect P53 and its regulators	-Degradation of p53 -MDM2 inhibitors or inhibitors of --- -p53 based immunotherapy -Targeting pathways downstream of mutant p53
	Resistance Mechanism	**Modifying resistance**
Epigenetic Heterogeneity	Cancer stem cell phenotype	-Aldehyde dehydrogenase inhibition -Cell cycle induction -Differentiation therapy
	Core resistance phenotype common to CSC and EMT	-HDACis and DMTis -Hedgehog, Notch, TGF-β, Wnt-β catenin inhibition -Metformin -STAT-3 inhibition
	EMT phenotype	-Abl/Src inhibitor dasatinib -AXL inhibition -Targeting EMT associated transcription factors
	Survival pathway activation and evasion of cell death	-Inhibition of pro-survival proteins such as BCL-2 family members, heat shock proteins, and Survivin -PARP-1 and other DNA repair protein inhibitors -P-glycoprotein and drug efflux pump inhibitors
	Resistance Mechanism	**Sensitization or Elimination Strategy**
Microenvironment Heterogeneity	Abnormal vasculature and hypoxia	-Anti-angiogenic therapy -Chloroquine -Dopamine -Pharmacological restoration of endothelial cell junctions
	Dense extracellular matrix (impaired delivery of systemic therapy)	-Extracellular matrix normalization by angiotensin II receptor blockers -Hyaluronan depletion -Hyaluronan and liposomal drug formulations
	Exosomes	-Inhibition of exosome release
	Hypoxia	-Normalization of effective circulating flow for medication delivery -HIF-1 blockade
	Soluble RTK Ligands	-Co-targeting of multiple kinases -Chemotherapy (platins)
	Survival signaling induced by ECM attachment	-BCL-2 inhibition -FAK and Src inhibition -Integrin targeting
	Inflammatory cytokines or molecules	-Selective ablation of tumor-associated macrophages -Inhibition of JAKs and STATs -Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) -Targeting cytokines such as IL-6 and TNF-α.

Table 1. Tumor heterogeneity, resistance mechanisms and therapies to control subclonal evolution.

lignant tumors. Extensive subclonal heterogeneity has also been described in many malignancies, including but not limited to breast, pancreatic, colorectal, non-small cell lung cancer, renal cell carcinoma, glioblastoma, melanoma, acute lymphoblastic leukemia, and multiple myeloma **(8,9)**. These observations indicate that therapy selection based on single biopsies and/or determination of the molecular subtype based on the dominant expression signature from a mixed pool of cells from a selected region is unlikely to identify effective therapy that can eradicate all tumor cells. Soon, most patients with high-grade, malignant tumors will require multiple biopsy sampling and/or comprehensive molecular analysis of most of their resected tumors to identify optimal therapies. For successful treatment, combination therapies are often necessary in parallel or series.

Genetic heterogeneity in malignant cells arises from their increased tolerance for genomic instability, enabling them to successfully escape from cell death upon DNA damage, tolerate increased levels of chromosomal alterations and mutations, and acquire therapy-induced mutations **(10,11)**. In some cases, severe genomic instability can involve chromothripsis or a hypermutator phenotype, in which cells with dysfunctional DNA repair machinery are selected, and many mutations are permitted to accumulate **(12)**. Paradoxically, pioneering studies have linked intermediate levels of genetic intra-tumoral heterogeneity with poor prognosis **(11)**, and high genetic heterogeneity has been associated with better prognosis **(10)**. The underlying mechanism of any association between exceptionally high genetic heterogeneity/mutational load and better clinical outcomes appears to be related to increased production of immunogenic neo-antigens, and the harmful effect of increased genetic instability has been proposed as potential mechanisms **(10-12)**.

Nevertheless, moderate genetic heterogeneity, due to the presence of pre-existing therapy-resistant clones or the emergence of treatment-induced mutations, appears to play a significant role in heterogeneous therapy response and resistance. For example, mutations in crucial survival pathways, such as the PI3K or p53 pathways, can confer cancer cells with different sensitivities to targeted therapy, chemotherapy, and radiation, suggesting that heterogeneity of tumor cells with these mutations contributes to treatment resistance. In addition, genetic heterogeneity contributes to resistance to targeted therapies due to the clonal selection of subclones that do not depend on the targeted pathway or to the emergence of new mutations that bypass the targeted therapy. Due to space constraints, we summarize only the approaches to address different resistance mechanisms to targeted therapies resulting from genetically divergent clones in a tumor below. We refer readers to this excellent review on the role of survival pathway mutations in resistance to cytotoxic therapy **(13,14)**. In addition to genetic differences, cancer cells from the same tumor exist in different epigenetic and evolutionary states. Just as epigenetic changes accompany lineage commitment and terminal differentiation culminating in phenotypically divergent cell types among genetically identical cells during normal development, phenotypically different cancer cells expressing different RNAs and proteins coexist among genetically identical cells within a tumor **(15)**. The mechanisms underlying various epigenetic states include DNA methylation, histone modifications, chromatin remodeling, and non-coding RNA activity **(16)**. Epigenetic changes can be heritable and reversible **(3,15,16)**, providing an incredibly fertile source of tumor heterogeneity.

Furthermore, tumor cells reside in microenvironments that can be drastically different, adding another layer of complexity that limits therapeutic response even among genetically identical cells. Tumor tissues contain gradients of growth factors, cytokines, oxygen, nutrients, and differences in extracellular matrix (ECM), pH, and vascularization **(17)**. In addition, the proximity between stromal cells, immune cells, and fibroblasts allows them to execute paracrine functions to support the proliferation and survival of tumor cells **(18)**. This wide variation in the tumor landscape creates numerous microenvironmental niches where genetically identical cells may have different sensitivity profiles to the same treatment, depending on the microenvironmental niche in which they reside.

While therapeutic developments have focused on eradicating tumor cells, recent studies highlight the importance of stromal cells, including their role in tumor progression and response to therapy. The infiltrating immune cell population includes myeloid suppressor cells, tumor-associated macrophages, and neutrophils (TAMs), T lymphocytes, and endothelial cells. Stromal cells secrete factors that affect the epigenetic state of tumor cells and modulate the response to therapy and their survival. Inflammatory cytokines and other factors derived from infiltrating immune cells and other stromal components can induce survival signals in tumor cells that facilitate resistance **(19)**. Among others, STAT3 and NF-κB are important signaling pathways after inflammatory stimuli, which can facilitate resistance to chemotherapy, radiation, and targeted therapy. Essential activators of STAT-3 include IL-6 and IL-11, which are often overexpressed in various solid tumors, and inducers of NF-κB, tumor necrosis factor-alpha (TNF-α), and interleukin transcription. -1β. Activation and crosstalk of NF-κB and STAT3 are complex, as activation of each transcription factor can be induced by a partially overlapping set of cytokines, extracellular factors, and signaling pathways. Additionally, NF-κB can induce the expression of a variety of molecules, including interleukin-6 (IL-6), which activates STAT3; Both NF-κB and STAT3 can induce and modulate the expression of some genes, and STAT3 can enhance and prolong NF-κB-mediated transcription **(20,21)**.

The future of cancer treatment will likely require designing treatment combinations that consider intratumoral heterogeneity at the genetic, epigenetic, and microenvironmental levels and address different resistance mechanisms. Even if clinical practices change so that each patient's tumor can be comprehensively examined, several vital obstacles must be overcome to achieve effective personalized care. The first is the establishment of an arsenal of cancer therapies that can be used on demand when an individual needs them. Clinical trials should use appropriate biomarkers to select appropriate patient groups to measure the effectiveness of new treatments. Considering the total spread of patient responses to new therapies rather than the mean response will allow the development of agents that could be effective in limited circumstances **(21,22)**.

We must design and implement adaptive clinical trials to test new therapy combinations safely, efficiently, and cost-effectively. However, the number of patients expected to benefit from a given treatment regimen will decrease the more personalized or specific the combinations are. This reality will require a new clinical trial paradigm that allows testing the safety and efficacy of these combinations in a small number of appropriately selected patients. Patient-derived xenograft (PDX) models and mouse avatars may be an attractive alternative. Furthermore, mouse avatars and PDX models derived from patients undergoing treatment have successfully selected clinically beneficial therapies for individual patients **(8,21)**.

Another critical challenge in personalizing combination therapy is the size and complexity of the data sets that must be considered for personalized treatment. Ideally, combinations should be derived from integrating genetic, epigenetic, and microenvironmental heterogeneity data, including pre-existing resistance mechanisms at the start of treatment. Furthermore, predicted resistance mechanisms should be periodically evaluated to detect the emergence of resistant clones. In the future, combinations may be rationally designed, implemented, and adjusted to include agents that eliminate rogue clones or sensitize therapy-resistant cancer cells. The combination design also considers tumor subtype, sequence and schedule of therapies, markers of minimal residual disease, and patient genomic data.

A related challenge is the need to develop better models of intratumoral heterogeneity. Sequencing multiple regions of the same tumor can also infer which induced mutations occupy a trunk position in the cancer phylogenetic tree and which tend to be less selected and remain subclonal. Soon, antitumor treatments will include new drugs that modulate the metabolism of tumor cells and the immune system and chemotherapies, radiation, and targeted therapies. Targeted therapies will likely

become more effective as we develop the ability to target multiple pathways and effectors in a single pathway. Furthermore, it may be preferable to target downstream pathway components rather than individual upstream signaling activators, such as growth factors, cytokines, and receptors, as it reduces the number of potential bypass points. Epigenetic therapy could be effective in polytreated patients where most cells are in a refractory epigenetic state. It will be essential to develop treatments that can modulate the hypoxic niche of the tumor microenvironment that can induce drug-resistant cellular states through various mechanisms. Finally, targeting crucial factors that promote survival, including BCL-2 family members, DNA repair enzymes, and heat shock proteins, could be vital for future combinations. However, caution should be exercised as inhibiting important survival molecules could sensitize normal cells to the treatment, generating unacceptable toxicity.

References

1. *Heppner GH, Miller BE. Tumor heterogeneity: biological implications and therapeutic consequences. Cancer Metastasis Rev. 1983;2(1):5-23. doi: 10.1007/BF00046903.*
2. *Heppner GH, Miller BE, Miller FR. Tumor subpopulation interactions in neoplasms. Biochim Biophys Acta. 1983;695(3-4):215-26. doi: 10.1016/0304-419x(83)90012-4.*
3. *Merlo LM, Pepper JW, Reid BJ, Maley CC. Cancer as an evolutionary and ecological process. Nat Rev Cancer. 2006;6(12):924-35. doi: 10.1038/ nrc2013.*
4. *Lim ZF, Ma PC. Emerging insights of tumor heterogeneity and drug resistance mechanisms in lung cancer targeted therapy. J Hematol Oncol. 2019;12(1):134. doi: 10.1186/s13045-019-0818-2.*
5. *El-Sayes N, Vito A, Mossman K. Tumor Heterogeneity: A Great Barrier in the Age of Cancer Immunotherapy. Cancers (Basel). 2021;13(4):806. doi: 10.3390/cancers13040806.*
6. *Dagogo-Jack I, Shaw AT. Tumour heterogeneity and resistance to cancer therapies. Nat Rev Clin Oncol. 2018;15(2):81-94. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.166.*
7. *Caiado F, Silva-Santos B, Norell H. Intra-tumour heterogeneity - going beyond genetics. FEBS J. 2016;283(12):2245-58. doi: 10.1111/febs.13705.*
8. *Rybinski B, Yun K. Addressing intra-tumoral heterogeneity and therapy resistance. Oncotarget. 2016;7(44):72322-72342. doi: 10.18632/oncotarget.11875.*
9. *Hussain S, Singh A, Nazir SU, Tulsyan S, Khan A, Kumar R, et al. Cancer drug resistance: A fleet to conquer. J Cell Biochem. 2019;120(9):14213-14225. doi: 10.1002/jcb.28782.*
10. *McGranahan N, Swanton C. Biological, and therapeutic impact of intratumor heterogeneity in cancer evolution. Cancer Cell. 2015;27(1):15-26. doi: 10.1016/j.ccell.2014.12.001.*
11. *Almendro V, Marusyk A, Polyak K. Cellular heterogeneity and molecular evolution in cancer. Annu Rev Pathol. 2013;8:277-302. doi: 10.1146/ annurev-pathol-020712-163923.*
12. *Andor N, Graham TA, Jansen M, Xia LC, Aktipis CA, Petritsch C, et al. Pan-cancer analysis of the extent and consequences of intratumor heterogeneity. Nat Med. 2016;22(1):105-13. doi: 10.1038/ nm.3984.*
13. *Morris LG, Riaz N, Desrichard A, enbabao lu Y, Hakimi AA, Makarov V, et al. Pan-cancer analysis of intratumor heterogeneity as a prognostic determinant of survival. Oncotarget. 2016;7(9):10051-63. doi:10.18632/oncotarget.7067.*
14. *Dentro SC, Leshchiner I, Haase K, Tarabichi M, Wintersinger J, Deshwar AG, et al.; PCAWG Evolution and Heterogeneity Working Group and the PCAWG Consortium. Characterizing genetic intra-tumor heterogeneity across 2,658 human cancer genomes. Cell. 2021;184(8):2239-2254.e39. doi:10.1016/j.cell.2021.03.009.*
15. *Bojang P Jr, Ramos KS. The promise and failures of epigenetic therapies for cancer treatment. Cancer Treat Rev. 2014;40(1):153-69. doi: 10.1016/j.ctrv.2013.05.009.*
16. *Brocks D, Assenov Y, Minner S, Bogatyrova O, Simon R, Koop C, et al.; ICGC Early Onset Prostate Cancer Project. Intratumor DNA methylation heterogeneity reflects clonal evolution in aggressive prostate cancer. Cell Rep. 2014;8(3):798-806. doi: 10.1016/j.celrep.2014.06.053.*
17. *Denison TA, Bae YH. Tumor heterogeneity and its implication for drug delivery. J Control Release. 2012;164(2):187-91. doi: 10.1016/j.jconrel.2012.04.014.*
18. *Diakos CI, Charles KA, McMillan DC, Clarke SJ. Cancer-related inflammation and treatment effecti¬veness. Lancet Oncol. 2014;15(11):e493-503. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70263-3.*
19. *Lee HJ, Zhuang G, Cao Y, Du P, Kim HJ, Settleman J. Drug resistance via feedback activation of Stat3 in oncogene-addicted cancer cells. Cancer Cell. 2014;26(2):207-21. doi: 10.1016/j.ccr.2014.05.019.*

20. *Hoesel B, Schmid JA. The complexity of NF-B signaling in inflammation and cancer. Mol Cancer. 2013;12:86. doi: 10.1186/1476-4598-12-86.*

21. *Dzobo K, Senthebane DA, Thomford NE, Rowe A, Dandara C, Parker MI. Not Everyone Fits the Mold: Intratumor and Intertumor Heterogeneity and Innovative Cancer Drug Design and Development. OMICS. 2018;22(1):17-34. doi: 10.1089/omi.2017.0174.*

22. *Stakheyeva M, Riabov V, Mitrofanova I, Litviakov N, Choynzonov E, Cherdyntseva N, et al. Role of the Immune Component of Tumor Microenvironment in the Efficiency of Cancer Treatment: Perspectives for the Personalized Therapy. Curr Pharm Des. 2017;23(32):4807-4826. doi: 10.2174/1381612823666170714161703.*

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Investigación clínica en la era de la inmunoterapia y la genómica

Clinical research in the era of immunotherapy and genomics

Briegel de las Salas[1,2], Natalia Sánchez[1,2], Liliana Gutiérrez[1,2], Stefany Perez[1], Vanesa Mercado[1], Paola Becerra[1], Adriana Aya[1,2], Edwin Pulido[1,2], Heidy Trujillo[1,2], Christian Rolfo[3], Luis Raez[4], Oscar Arrieta[5], Alejandro Ruíz-Patiño[6], Andrés F. Cardona[1,2]

1. Instituto de Investigación y Educación, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.
2. Grupos de Investigación GIGA/TERA, CTIC/Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.
3. Center for Thoracic Oncology, Tisch Cancer Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, US.
4. Oncology Department, Memorial Cancer Institute (MCI), Memorial Healthcare System, Miami, Florida, US.
5. Unidad de Oncología Torácica, Instituto Nacional de Cancerología – INCaN, México City, México.
6. Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer – FICMAC, Bogotá, Colombia.

Recibido:
Enero 15, 2024

Aceptado:
Enero 18, 2024

Correspondencia:
e-mail: acardona@fctic.org

DOI: 10.56050/01205498.2371

Resumen

El progreso y la mejor comprensión de la biología del cáncer han provocado un cambio en el desarrollo de fármacos, desde la evaluación en grandes poblaciones de pacientes definidas por la histología tumoral hacia el uso de agentes dirigidos en subpoblaciones cada vez más heterogéneas y definidas molecularmente. Esto requiere enfoques novedosos en el diseño de los ensayos clínicos y en el desarrollo de nuevos métodos de evaluación por parte de las autoridades regulatorias. También se necesita una mayor eficiencia operativa mediante el desarrollo de ensayos con diseños innovadores, estrategias para la toma de decisiones al inicio de la enfermedad y la selección temprana de medicamentos con una alta probabilidad de éxito. Además, la concientización del paciente promueve que dichos agentes estén rápidamente disponibles en el mercado. Las autoridades regulatorias internacionales reconocen que estos cambios requieren una actitud diferente hacia el análisis del riesgo-beneficio para la aprobación de medicamentos. El estándar de oro de los ensayos aleatorios confirmatorios de fase III no siempre es ético o factible cuando se desarrollan medicamentos para el tratamiento

de pequeñas poblaciones con cáncer. Las estrategias alternativas incluyen la aprobación acelerada a través de una designación para la comercialización condicional, que puede otorgarse con base a ensayos de fase II pequeños y no aleatorios. Esta revisión describe los diseños de los ensayos innovadores con sus pros y contras, así como los esfuerzos de la industria farmacéutica y de las autoridades para abordar el cambio de paradigma.

Palabras clave: Ensayo Clínico; Estudio; Cáncer; Ensayo Sombrilla; Ensayo de Canasta; Ensayo de Plataforma.

Abstract

Progress and improved understanding of cancer biology have led to a shift in drug development, from evaluation in large patient populations defined by tumor histology toward the use of targeted agents in increasingly heterogeneous and molecularly defined subpopulations. This requires novel approaches in the design of clinical trials and the development of new evaluation methods by regulatory authorities. Greater operational efficiency is also needed through the development of trials with innovative designs, strategies for decision-making at the onset of the disease, and early selection of drugs with a high probability of success. Furthermore, patient awareness promotes the rapid availability of such agents on the market. International regulatory authorities recognize that these changes require a different attitude toward risk-benefit analysis for drug approval. The gold standard of phase III confirmatory randomized trials is not always ethical or feasible when developing drugs for treating small populations with cancer. Alternative strategies include accelerated approval through conditional marketing designation, which may be granted based on small, nonrandomized phase II trials. This review describes innovative trial designs with their pros and cons, the pharmaceutical industries and policymakers' efforts to address the paradigm shift.

Keywords: Clinical Trial; Study, Cancer; Umbrella Trial; Basket Trial; Platform Trial.

Introducción

A nivel mundial, se estima que la incidencia y mortalidad del cáncer es de 20 y 10 millones de casos, respectivamente. La carga por la enfermedad aumentará un 60% en las próximas dos décadas, alcanzando los 55 millones de casos prevalentes para el 2040, la mayoría, ocurrirá en los países con ingresos bajos y medios (*Low Middle Income Countries*, LMICs) **(1)**. En 2020, 4 millones de personas fueron diagnosticadas con cáncer en las Américas, y 1,4 millones murieron por esta causa y el 57% de los casos de la región ocurrió en menores de 70 años **(2)**. Globalmente, los cánceres de seno y pulmón son los más comunes, contribuyendo con el 12,5% y 12,2% del total de casos incidentes diagnosticados en 2020 **(3)**. En secuencia, el cáncer colorrectal es la tercera neoplasia más común con

1.9 millones de casos nuevos, lo que representa el 10.7% de la población incidente a nivel mundial. El cáncer colorrectal fue el tercer cáncer más común con 1,9 millones de casos nuevos en 2020, lo que representó el 10,7% de los casos nuevos **(3)**.

El aumento progresivo de los pacientes con cáncer, así como su impacto en el presupuesto global para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades crónicas ha favorecido la rápida expansión de la investigación. Está, representa el 56% de la producción científica del planeta en la actualidad **(4)**. El número de medicamentos que requieren la inclusión de biomarcadores ha aumentado constantemente, y ahora representa casi dos terceras partes de las terapias contra el cáncer lanzadas entre 2015 y 2019 **(5)**. En los últimos 6 años, la *Federal Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA) han incluido nuevos medicamentos dirigidos contra 24 tipos diferentes de cáncer, el 58% de ellos relacionado a biomarcadores predictivos asociados a diversos componentes moleculares de la enfermedad (**Figura 1**). En este mismo sentido, la cantidad de ensayos clínicos que incorporan análisis farmacogenómicos para estratificar a los pacientes en función de su posibilidad de respuesta, seguridad o dosificación se ha duplicado desde 2010, y hoy, representan el 42% de los estudios diseñados y ejecutados en cáncer **(6)**. Es por esto por lo que enfrentamos una nueva generación de estudios innovadores que incluyen modelos adaptativos, estudios tipo plataforma (platform trials), del tipo sombrilla (umbrella trials) o canasta (basket trials) (**Figura 2**). El número de este tipo de experimentos clínicos se ha triplicado desde 2010, respaldando la prueba de múltiples agentes o la exploración de diversas hipótesis al interior de uno o pocos estudios de alta complejidad. En el momento, existen más de 30 terapias agnósticas para el manejo del cáncer en desarrollo, todas ellas enfocadas en 28 indicaciones terapéuticas. De forma similar, se están desarrollando más de 700 nuevos medicamentos en inmuno-oncología, con especial énfasis en los anticuerpos biespecíficos y en las terapias celulares **(7)**.

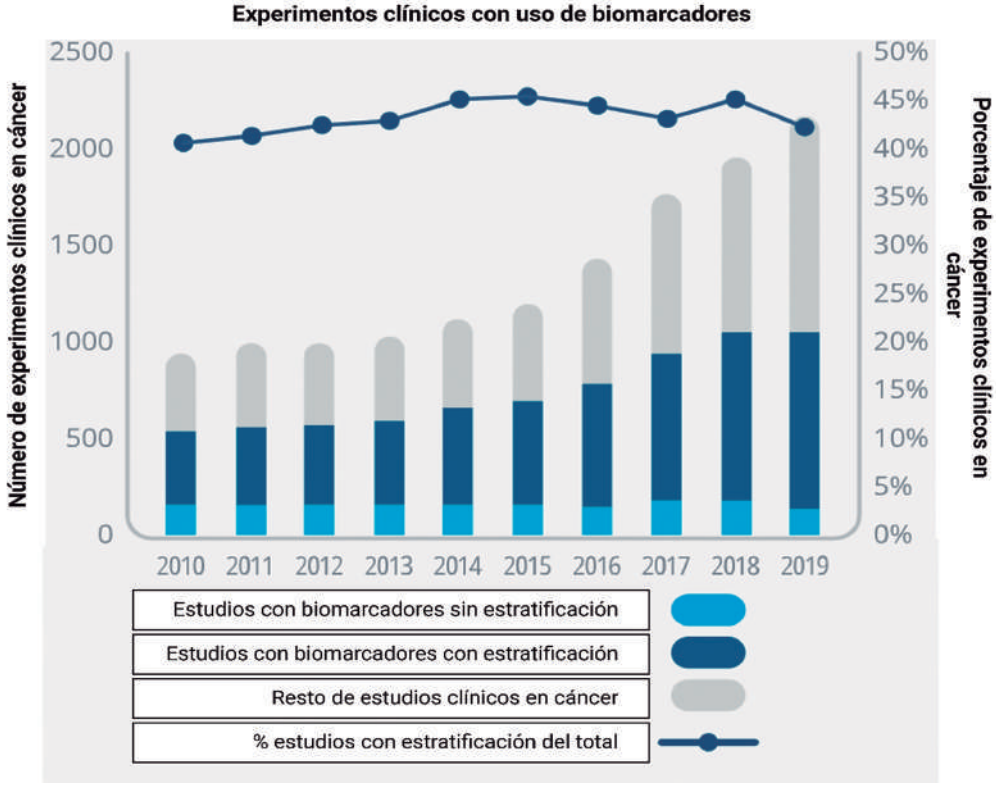


Figura 1. Número y porcentaje de estudios clínicos en oncología segmentados por el uso de biomarcadores, 2010-2020 (modificado de Trialtrove, IQVIA Institute 2020).

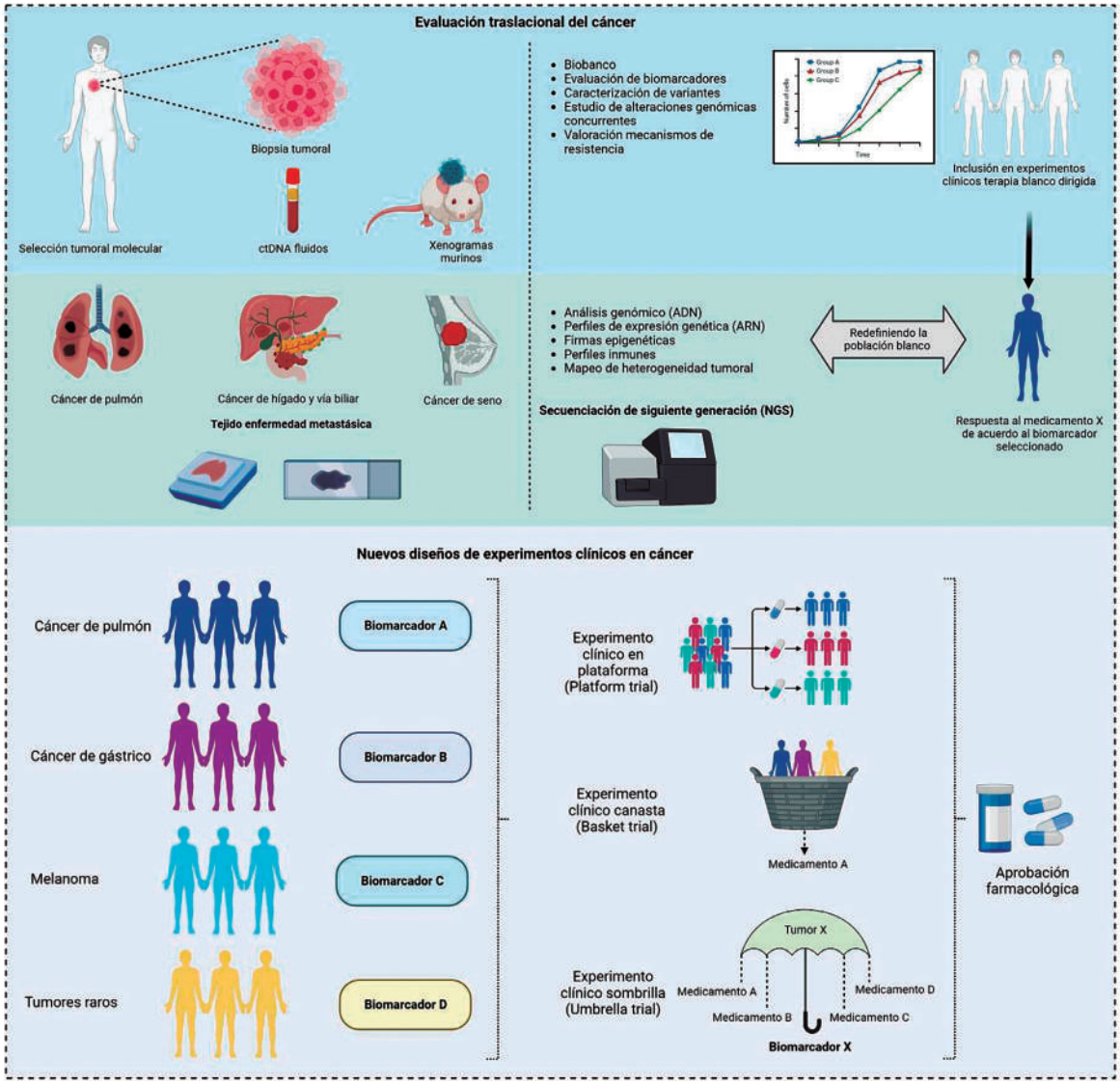


Figura 2. Nuevos modelos de investigación clínica en cáncer.

Oncología de precisión

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 **(8-10)**. En general, el espectro mutacional cambia significativamente (>40%) a lo largo de la evolución del tumor, 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 **(11)**. Los análisis temporales sugieren que las alteraciones en los genes conductores a menudo preceden el diagnóstico del cáncer por años, sino décadas. De igual forma, en promedio un genoma tumoral contiene entre 4 y 5

mutaciones conductoras considerando los elementos genómicos codificantes y no codificantes **(12)**.

Las células están expuestas constantemente al estrés mutagénico, introduciendo 1 a 10 mutaciones por división celular **(12)**. Aunque la mayoría de las alteraciones son pasajeras y selectivamente neutrales, algunas, son impulsoras de neoplasias **(13)**. En tumores cerebrales gliales y embrionarios, una fracción sustancial de las ganancias génicas ocurre tempranamente, por el contrario, en el cáncer de pulmón, el melanoma, el cáncer de colon y el de riñón, surgen hacia el final de la escala de tiempo molecular. La mayoría de los tumores sólidos muestran periodos relativamente amplios de inestabilidad cromosómica, lo que indica una sincronización variable de las ganancias génicas a lo largo del tiempo. Entre los cerca de 47 millones de mutaciones puntuales (*Single Nucleotide Variations* – SNVs y las inserciones y deleciones – *Indels*) encontradas en los tumores sólidos, el 22% son clonales tempranas, el 7% clonales tardías, el 53% no especificadas, y el 17% subclonales **(12,13)**. Por ejemplo, las alteraciones en TP53 y de KRAS son 12 y 8 veces más frecuentes en los estados clonales tempranos respectivamente, incluso de manera independiente al tipo de neoplasia **(14)**. Tradicionalmente los tumores se han diagnosticado, clasificado y tratado en función de su sitio de origen y subtipificación histológica; sin embargo, la introducción de nuevas tecnologías de secuenciación (del inglés, Next Generation Sequencing) permite la evaluación rápida, precisa y costo efectivo de las muestras de tejido tumoral y de diversos fluidos (biopsias líquidas), sugiriendo un nuevo enfoque nosológico del cáncer estimulado por las características moleculares únicas del tumor **(15)**. Muchos de estos cambios genómicos se comparten entre tumores con distintos sitios de origen **(16)**. Por ejemplo, los inhibidores de NTRK tienen aprobaciones agnósticas (independientes del tejido de origen del tumor) debido a que logran tasas de respuesta global (TRG) entre el 57 y 75% **(17)**. Otros enfoques similares, han permitido la introducción de compuestos específicos contra RET (TRG 70%), BRAF (mutación V600E), Her2, BCRA1/2, FGFR1-4, MET **(18)** e inmunoterapia cuando hay deficiencias en los procesos de reparación génica (dMMR), alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H; TRG ≈40%) o un elevado cociente mutacional (Tumor Mutational Burden – TMB High ≥10 mut/Mb; TRG ≈30%) **(19)**.

La relevancia clínica del análisis molecular integral en los tumores raros es difícil de establecer debido a su baja incidencia, dificultad en los procesos diagnósticos, falta de homogeneidad en los criterios y pobre conocimiento en los entornos no académicos **(11)**. Recientemente, el German Cancer Consortium analizó el estudio molecular de 472 biomarcadores en 1.310 pacientes con tumores raros, encontrando que su uso permitió una mejora significativa en el 32% de los casos **(12)**. Globalmente, la genotipificación permitió mejorar la TRG y la tasa de control de la enfermedad (TCE) versus diversas intervenciones previas en el 24% y 55%, respectivamente **(12)**. Esto a su vez se tradujo en una ganancia de 1.3 veces la supervivencia libre de progresión (SLP), en un aumento del 54% en la posibilidad de inclusión en experimentos clínicos, y en una mejoría ostensible de la calidad de vida (QoL), especialmente, para las cohortes de pacientes con cáncer de pulmón, sarcomas de tejidos blandos, GIST, tumores endometriales y de vía biliar **(11)**. En consonancia, hace poco Pleasance y colaboradores **(20)** evaluaron 570 pacientes con cáncer avanzado de diversos tipos inscritos en un programa de oncogénomica personalizada (POG) y que fueron sometidos a un análisis molecular exhaustivo **(20)**. La valoración molecular permitió mejor el acceso a experimentos clínicos en el 19%, favoreció la selección de terapias específicas aprobadas en el 35% y la optimización de las terapias estándar en el 46%, incluidas aquellas que de otro modo no habrían sido la próxima opción terapéutica **(20)**.

El escenario es mucho más complejo en la población pediátrica, donde el acceso a nuevas terapias o a experimentos clínicos es más limitado **(21)**. El estudio TRICEPS llevado a cabo en Québec (Canadá) incluyó 84 pacientes menores de 18 años con cánceres infantiles refractarios y en recaída fueron evaluados con secuenciación exómica completa (*Whole Exome Sequencing*) y de ARN que permitió identificar alteraciones potencialmente accionables en el 87%. Se tomaron medidas terapéuticas

en 22 de 54 pacientes, 41% y 33% en segunda o tercera línea, respectivamente. Globalmente, el uso de la terapia dirigida permitió el control óptimo de la enfermedad en cerca del 40% de los niños tratados sin otra oportunidad terapéutica **(22)**.

Consideraciones clave para la innovación en estudios clínicos en cáncer

Estudios tipo canasta para designaciones agnósticas

Históricamente, los experimentos clínicos en cáncer han sido guiados por el órgano de origen y la histología tumoral. No obstante, después de haber secuenciado cerca del 65% del genoma tumoral, se estima que hay cerca de 140 genes terapéuticamente procesables en los tumores sólidos, e incluso menos para los hematológicos **(23)**. Dado que podemos secuenciar el genoma tumoral en pocos días por cerca de US $1.500-2.000 **(24)** el paradigma del tratamiento oncológico basado en el diagnóstico histológico ha sido revalorado progresivamente. Algunas de las intervenciones clásicas para el cáncer como el 5-Fluorouracilo en cáncer de colon, la gemcitabina en cáncer de páncreas y el cisplatino/carboplatino en cáncer de pulmón logran TRG en monoterapia que oscilan entre el 5% y 16% **(25)**. Estos valores resultan más que precarios a la luz de las posibilidades terapéuticas actuales, en especial cuando se analizan los resultados de los inhibidores específicos de EGFR, ALK, RET, ROS1, BRAF, Her2, FGFR, y otros **(15)**.

Los tumores raros son aquellos que ocurren en menos de 6-15 casos por 100.000 habitantes/año y representan casi una cuarta parte de todos los casos incidentes del planeta **(5)**. La subtipificación molecular del cáncer ha permitido que algunos de los tumores más frecuentes tengan estratos o grupos moleculares específicos que pueden ser categorizables en los tumores raros. Los ejemplos más representativos de este evento ocurren entre las neoplasias hematológicas (22% son tumores raros), en aquellos derivados del tracto genital femenino (18%), en los del tracto digestivo (14%) y, en los primarios de cabeza y cuello (14%) (**Figura 3**) **(5)**. Aunque los tumores raros comparten algunas similitudes con las enfermedades raras, a saber, las poblaciones pequeñas, dispersión geográfica de los pacientes, dificultades con el diagnóstico y desafíos estadísticos derivados del tamaño de muestra, existen algunas diferencias claves entre ellas. Las enfer-

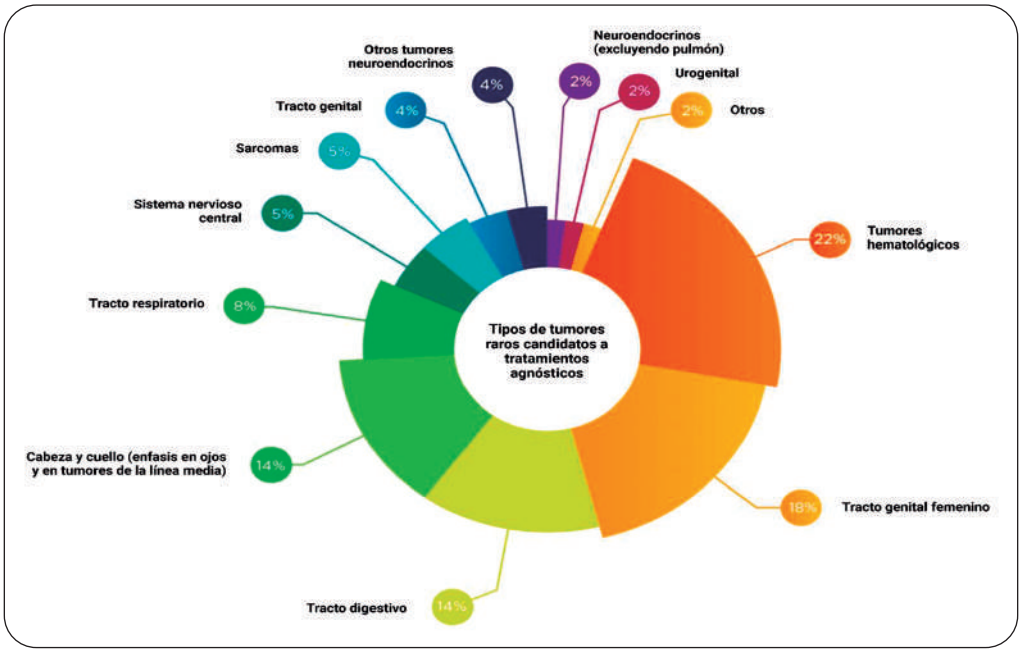


Figura 3. Tumores raros candidatos a tratamientos agnósticos según su patrón histológico.

medades raras se definen en función de la prevalencia, mientras que los tumores raros en función de la incidencia. En adición, el 80% de las enfermedades raras son de origen genético, mientras que pocos tumores raros tienen una base germinal (síndromes heredofamiliares). De igual forma, el 7% de las enfermedades raras afectan a los niños, pero no todos los cánceres pediátricos se consideran tumores raros. También, las enfermedades raras son una colección heterogénea de patologías, mientras que los tumores raros caen todos bajo el paraguas del cáncer, y por ende pueden beneficiarse de los descubrimientos de las enfermedades más comunes **(26)**.

Los mayores desafíos para el nuevo concepto de la oncología de precisión contemplan la inclusión de poblaciones pequeñas dada la rareza de la indicación (el conjunto de datos final será bajo), el acceso a los pacientes en estudio será limitado (un estudio deberá tener un alcance geográfico amplio lo que aumenta notablemente la complejidad logística) y en la evaluación de la respuesta debe tenerse en cuenta el comportamiento de los biomarcadores y la TRG como desenlace subrogado de la SLP **(15,27)**. Los estudios para indicaciones agnósticas también deben seleccionar las pruebas diagnósticas y su metodología, que incluso será completamente replicable después de la comercialización **(21)**.

Los estudios canasta de corte agnóstico deben demostrar un efecto terapéutico homogéneo entre los diferentes tumores evaluados, presumen un patrón de resistencia uniforme entra las histologías incluidas, deben demostrar eficacia terapéutica a nivel cerebral, permiten la extrapolación de los resultados a la población adulta y pediátrica y cubren una realidad clínica insatisfecha. Sin embargo, también presentan retos considerables incluyendo el diseño de biomarcadores validados comercialmente considerando las diferencias entre los diversos tumores, la adaptación de la formulación para los niños y el posicionamiento de esfuerzos colaborativos entre las agencias regulatorias, los promotores, la academia y los pacientes **(27)**. De igual forma tienen supuestos regulatorios que incluyen el requisito de superioridad frente a las alternativas disponibles, la imposibilidad para plantear modelos de estudios que permitan la aleatorización (tumores de baja incidencia), el impacto en la TRG y la disponibilidad de datos de la vida real (del inglés, *Real World Data*) **(28)**.

Estudios sombrilla

Los experimentos con un formato sombrilla evalúan múltiples tratamientos en subconjuntos seleccionados a partir de la genómica y de la selección de biomarcadores en una sola histología. Una de las mayores ventajas de este diseño es la evaluación simultanea de múltiples regímenes terapéuticos en una neoplasia específica considerando la heterogeneidad transversal de la enfermedad **(29)**. Este diseño requiere una selección precisa de las variantes genómicas, así como de las terapias blanco-dirigidas. Por lo tanto, el desarrollo de los estudios sombrilla depende de la validación analítica de los biomarcadores que requerirán además alta sensibilidad y especificidad. En adición, la selección de los tratamientos adaptados a cada biomarcador debe basarse en sólidos datos preclínicos. Los estudios sombrilla pueden incluir brazos únicos o con asignación aleatoria, lo que permite distinguir el papel pronóstico (refleja el resultado de la enfermedad subyacente) del predictivo (refleja el impacto de la terapia en el resultado) del biomarcador utilizado **(30)**.

Con alguna frecuencia, los estudios sombrilla se ven limitados por la coincidencia de mutaciones susceptibles de control por una o más terapias dirigidas. En adición, las neoplasias avanzadas a menudo albergan diversas alteraciones clonales y subclonales de rápida evolución que limitan la respuesta a las terapias dirigidas. Los modelos de estudio sombrilla son particularmente complejos en las enfermedades de baja incidencia, porque los subconjuntos moleculares pueden ser extremadamente pequeños y, por lo tanto, el reclutamiento suele ser limitado **(28)**. Algunos de los estudios sombrilla más exitosos incluyen el Lung Cancer Master Protocol (Lung-MAP) **(31)** y el Adjuvant Lung Cancer Enrichment Marker Identification and Sequencing Trial (ALCHEMIST) **(32)** en cáncer de pulmón y, el I-SPY-2 **(33)** y el plasmaMATCH **(34)** en cáncer de seno. Particularmente, el Lung-MAP tuvo consideró el reclutamien-

to usando los resultados de un perfil molecular de 200 genes realizado por NGS para facilitar la inclusión en múltiples subestudios dirigidos. El protocolo se modificó para agregar o eliminar compuestos en estudio según su rendimiento clínico **(31)**; para esto, tuvo una fase dispuesta para la detección y otra para la implementación terapéutica. Hasta el momento, se han publicado los resultados de cohortes seleccionadas que han permitido determinar que el uso de la combinación de Ipilimumab/Nivolumab y Durvalumab/Tremelimumab no mejoraron la TRG ni la SLP en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) previamente tratados con inmunoterapia **(35,36)**. De forma similar, el uso del inhibidor de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP), Talazoparib, en pacientes con CPCNP de patrón escamoso que presentan deficiencia en la reparación por recombinación homologa se asoció con una TRG del 4% **(37)**. En oposición, los resultados del estudio I-SPY-2 permitieron el desarrollo acelerado de algunos fármacos que tuvieron una transición fluida desde las fases tempranas hasta la fase III **(33)**. Adicionalmente, el estudio Plasma-MATCH demostró que el análisis del ADN tumoral circulante (ctDNA) permitió seleccionar de manera eficiente a mujeres con cáncer de seno avanzado que fueron candidatas a recibir terapia dirigida según los resultados de un perfil molecular exhaustivo realizado como alternativa costo efectiva no invasiva **(34)**. También permitió determinar que la biopsia líquida es un método consistente para facilitar la inclusión de pacientes en estudios clínicos.

Estudios de plataforma

Los protocolos maestros en plataforma permiten la evaluación de múltiples hipótesis integradas, lo que permite arrojar resultados rápidos a menor costo. Ciertos estudios integran algoritmos Bayesianos que permiten diseños adaptativos para amplia o eliminar brazos durante la ejecución de forma dinámica **(27)**. De hecho, los algoritmos Bayesianos asignan al azar a los pacientes a los diferentes brazos y permiten seleccionar el segmento con mejor rendimiento para realizar un seguimiento más prolongado después del inicio del tratamiento. La valoración de los desenlaces y resultados es continua y los datos se analizan con la incorporación de cada sujeto en estudio lo que permite estimar la eficacia a partir de análisis provisionales. Otros modelos en plataforma permiten la inclusión de múltiples brazos con asignación restringida por el resultado de un biomarcador. Las mayores desventajas de los estudios en plataforma incluyen la dificultad administrativa y logística. Además, aquellos que prueban múltiples hipótesis en paralelo en un gran número de pacientes pueden requerir seguimientos prolongados, complejizan el análisis estadístico e incluyen poblaciones muy heterogéneas **(38)**.

El estudio Initiative for Molecular Profiling in Advanced Cancer Therapy 1 (IMPACT1) iniciado en 2007, fue el primer ensayo clínico de plataforma dirigido según el perfilamiento genómico de múltiples tumores sólidos **(39)**. El IMPACT1 demostró que la oncología de precisión permitía orientar con éxito el tratamiento de pacientes con neoplasias refractarias a una terapia blanco-dirigida previa al obtener mejores resultados en comparación con aquellos sujetos inscritos en el mismo estudio, pero no seleccionados por compatibilidad genómica **(40)**. Los pacientes expuestos a medicamentos seleccionados según el resultado de la genotipificación tuvieron una mejor TRG (16,4% *vs*. 5,4%; P=0,0001) y SLP (4,0 meses *vs*. 2,8 meses; P=0,0001), así como una mejor SG evaluadas a 10 años (6% *vs*. 1%; P=0,0001) **(41)**. Después de la obtención de estos resultados alentadores, en 2014 se inició el estudio IMPACT2 (NCT02152254) **(42)** que asigno de manera aleatoria diversas intervenciones dirigidas para la enfermedad avanzada según un perfil genómico exhaustivo basal. El objetivo primario del IMPACT2 fue determinar el impacto de la selección genómica sobre la SLP versus el uso del tratamiento convencional después de la evaluación integral por un comité multidisciplinario de genómica tumoral (del inglés, Genomic Tumor Board, GTB). El diseño de este estudio presentó múltiples desafíos, incluyendo el uso de biomarcadores no estandarizados, la preferencia de los pacientes, y la heterogeneidad patológica **(43)**.

Estudios basados en un diseño adaptativo

El diseño adaptativo permite el desarrollo dinámico del estudio al eliminar tempranamente los brazos de intervención que resultan ineficaces, direccionando la muestra y la asignación aleatoria a tratamientos eficaces. Este modelo permite mejorar la selección de los biomarcadores basada en la interpretación de los resultados clínicos en tiempo real. En consecuencia, este tipo de estudios clínicos requieren menos participantes (en su totalidad) y un tiempo de seguimiento más corto respecto de los diseños tradicionales. La capacidad de agregar nuevas estrategias y al mismo tiempo suprimir las de bajo rendimiento optimiza los costos y la segregación de los casos. Sin embargo, existen limitaciones relacionadas con la supresión temprana de algunos brazos de tratamiento, incluida la falta de datos convincentes sobre la seguridad, así como el análisis de desenlaces secundarios. La complejidad logística y la demanda de un seguimiento estadístico intensivo, oportuno y de alta calidad son desafíos que a menudo se encuentran en los estudios adaptativos. En adición, la necesidad constante de adaptar el diseño original puede dificultar la interpretación de los resultados, así como el proceso regulatorio **(44,45)**.

En la última década el número de estudios con un modelo adaptativo se ha incrementado de forma considerable. El ensayo Biomarker-Integrated Approaches of Targeted Therapy for Lung Cancer Elimination (BATTLE) fue un estudio fase II que incluyó pacientes con CPCNP avanzado asignados al tratamiento con el mayor beneficio clínico mediante la asignación adaptativa basada en diversos biomarcadores evaluados prospectivamente. El estudio estableció la viabilidad de análisis molecular avanzado para la selección del tratamiento y sentó las bases para el estudio BATTLE-2 que consideró el uso de la terapia blanco-dirigida en pacientes con enfermedad avanzada en progresión **(46)**. El estudio permitió el uso de erlotinib, erlotinib/inhibidor de AKT, inhibidor de MEK/inhibidor de AKT o sorafenib. En general, los resultados no fueron alentadores; no obstante, el estudio demostró la factibilidad de la innovación en la investigación clínica en cáncer.

Otro ejemplo de un estudio adaptativo fue el I-SPY-2 (Investigación de estudios en Serie para predecir la respuesta Terapéutica con Imágenes y Análisis Molecular 2), un ensayo fase II con asignación aleatoria y multicéntrico que incluyó múltiples brazos para evaluar simultáneamente la eficacia de la quimioterapia neoadyuvante estándar en combinación con fármacos innovadores en comparación con el tratamiento estándar en cáncer de seno. Después de la eliminación de varios grupos, el estudio permitió la inclusión de nuevos modelos y avances, incluyendo el uso de la quimioinmunoterapia neoadyuvante en cáncer de seno. En este escenario, la adición del pembrolizumab en pacientes con fenotipo triple negativo aumentó en tres veces la respuesta patológica completa (60% *vs*. 22% para el tratamiento convencional) **(33,47,48)**. Este estudio es particularmente importante ya que ofrece terapias novedosas rápidamente incluibles en las etapas tempranas de la enfermedad. La **Figura 4** presenta los modelos innovadores más representativos en cáncer.

Estudios en telescopio

Los estudios clínicos telescópicos permiten la rápida transición desde la fase I a la III, combinando así todas las etapas de aprendizaje y confirmatorias en un solo paso. Los pacientes incluidos en las etapas tempranas y maduras de la investigación son contemplados para el análisis final, aunque también pueden evaluarse por separado. Este diseño permite acortar la duración del ciclo de desarrollo de un fármaco sin reducir significativamente y reducir los costos administrativos. Otras ventajas de la estrategia integrada incluyen seleccionar solo agentes prometedores para probarlos en paralelo hasta las últimas etapas de la investigación clínica, y descartar aquellos compuestos que fracasan tempranamente. De igual forma, permite evaluar combinaciones y se centran en las subpoblaciones que tienen efectividad. En oposición, se enfrentan a desafíos al ejecutar una prueba de hipótesis que supone un diseño perfecto. Por ejemplo, durante el período de tiempo necesario para completar el estudio, pueden ocurrir cambios en la práctica o los medicamentos experimentales pueden obtener la aprobación regulatoria, lo que dificulta y sesga

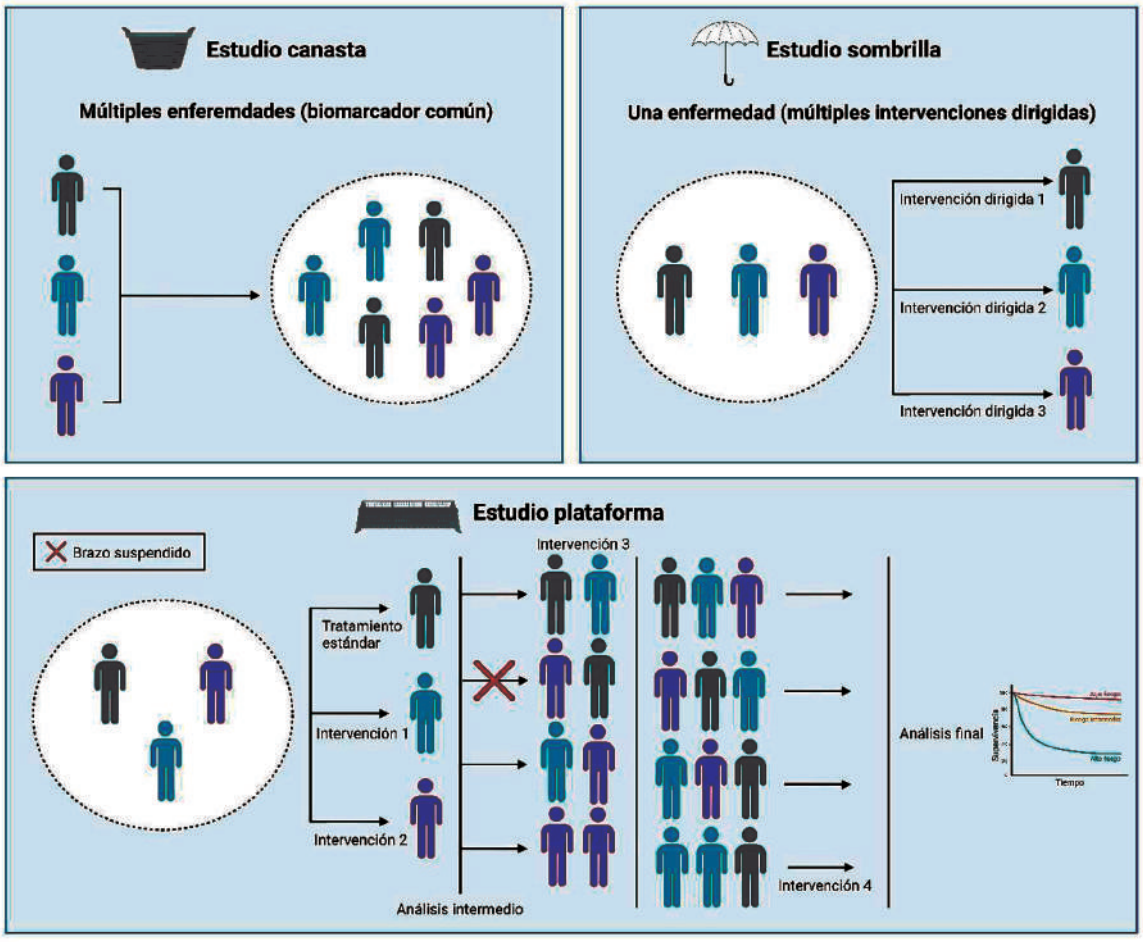


Figura 4. Protocolos maestros: estudios canasta, sombrilla y en plataforma.

la interpretación de los resultados. También es importante destacar que incorporar los datos de la fase I en el análisis de la II y III, particularmente de la respuesta y de la toxicidad, representa un desafío por el momento en que se diseña y ejecuta el estudio.

El entorno de aprendizaje innovador global adaptable para glioblastoma (GBM AGILE) es un ensayo en plataforma fase II/III de múltiples brazos **(48)**. Este estudio incluye dos etapas; la primera, permite la selección aleatoria adaptativa bayesiana para identificar terapias efectivas sobre la base del impacto en la supervivencia en comparación con un control común. También evalúa la indicación clínica y el estado de los biomarcadores para identificar la población más prometedora. Las terapias altamente efectivas pasan de manera fluida en la población identificada a una segunda etapa de confirmación. La segunda etapa utiliza una aleatorización fija para confirmar los hallazgos de la primera etapa y respaldar el registro **(49)**. La importancia del ensayo GBM AGILE radica en la identificación de biomarcadores que predicen el beneficio de agentes innovadores utilizados en esta población de pacientes difíciles de tratar. Es importante destacar que este estudio utiliza un diseño perfecto para confirmar el beneficio clínico de los tratamientos seleccionados de manera oportuna y brindar a los pacientes con mal pronóstico opciones adicionales. Por el momento, se esperan los resultados del estudio.

Estudios N=1 (prueba de concepto)

En el contexto de la medicina de precisión, los estudios N=1 están centrados en el paciente y usual-

mente se comparan contra controles históricos o del mundo real. Cuando se evalúa el grado de coincidencia, se considera la estrategia algorítmica utilizada para hacer coincidir los pacientes con los medicamentos, en lugar de los regímenes farmacológicos en sí, ya que estos difieren entre pacientes. En adición, los estudios N=1 en cáncer tienen diseños distintos a los de condiciones no oncológicas; los últimos implican múltiples cruces que a menudo suelen tener asignación aleatoria ciega en cada individuo **(50,51)**. La incorporación de las ómicas en la investigación y en la práctica clínica regular ha revelado una multitud de alteraciones moleculares que permiten el diseño y desarrollo de tratamientos innovadores **(52-54)**. Al mismo tiempo la genotipificación ha revelado la heterogeneidad intra e intertumoral, lo que subraya la importancia de centrarse en las alteraciones clonales coexistentes y en las vías de activación que confieren sensibilidad o resistencia **(55)**. Los diseños N=1 están centrados en la optimización de la selección de los tratamientos considerando la heterogeneidad molecular, la complejidad evolutiva de la enfermedad y las combinaciones adaptativas según el estado de la enfermedad **(56)**.

El estudio I-PREDICT fue el primero en explorar la navegación prospectiva de múltiples tumores para seleccionar terapias personalizadas en combinación después de la resistencia **(50,57)**. En este formato, una junta multidisciplinaria de tumores con enfoque molecular sugirió diferentes combinaciones personalizadas para el control de las alteraciones genómicas determinadas en el tejido tumoral, a través de biopsias líquidas (ctADN), según la expresión de PD-L1 (ligando de muerte programada 1), la positividad de receptores hormonales, la evaluación de la carga mutacional tumoral (del inglés TMB – Tumor Mutational Burden) y el estado de la inestabilidad de microsatélites (alteraciones en uno o más genes MMR, principalmente MLH1, MSH2, y/o MSH6). Usando un sistema estructurado de puntuación se buscó la coincidencia para mejorar la tasa de control de la enfermedad, la SLP y la SG **(50,57)**. Otros estudios N=1 están evaluando combinaciones novedosas de medicamentos en pacientes con tumores sólidos y hematológicos **(58,59)**.

Estudios pragmáticos

En las últimas dos décadas ha habido un interés creciente en la recopilación sistemática de datos del mundo real para obtener información sobre el impacto de los nuevos medicamentos a medida que se introducen en la práctica clínica. Un ejemplo de ellos son las plataformas CancerLinQ™ (de la Sociedad Americana de Oncología Clínica - ASCO) y Flatiron (de Flatiron Health, una empresa de tecnología de la información para el cuidado de la salud). Además, los pagadores, médicos y pacientes requieren con mayor frecuencia datos que tengan comparadores alternativos, subgrupos específicos, resultados informados por los pacientes incluyendo perfiles de calidad de vida (cuestionarios de calidad de vida auto-percibida) y toxicidades infrecuentes y a largo plazo. La mayoría de estos puntos se relaciona con los procedimientos para aprobación acelerada de la FDA, que ahora considera los resultados de vida real como complementarios a los estudios clínicos para el caso de los medicamentos que demuestran una actividad excepcional (respuesta parcial ≥50%). De igual forma, para los fármacos con actividad excepcional se han realizado recomendaciones adicionales para generar indicaciones secundarias en el mismo tumor, cuando se estudia una combinación diferente que incluye el mismo medicamento, o el uso de este en una línea terapéutica diferente **(60,61)**. Por otra parte, la información de vida real y los estudios pragmáticos permiten superar la rigidez de los estudios clínicos que se acogen al estricto cumplimiento del protocolo. También es importante considerar que solo el 3% a 7% de los pacientes con cáncer cumplen los criterios de inclusión de los estudios experimentales **(62)**, que normalmente se excluyen los pacientes con comorbilidades, y que la población incluida suele ser homogénea y no representativa de los pacientes del mundo real **(62)**. En general, se ha demostrado que los pacientes incluidos en estudios clínicos suelen ser menores de 65 años (71%), regularmente son mujeres (84%), raramente representan a las minorías (7%) y carecen de diversidad socioeconómica **(63,64)**. Por lo tanto, la extrapolación de los resultados de los estudios clínicos fase III al mundo real es difícil, persistiendo la incertidumbre sobre los riesgos y

beneficios de las intervenciones en las poblaciones más comúnmente tratadas. Por este motivo, los estudios clínicos pragmáticos con asignación aleatoria proporcionan evidencia complementaria para valorar la relación riesgo beneficio de nuevas intervenciones terapéuticas en cáncer.

Los estudios clínicos pragmáticos incluyen pacientes que son asignados de forma aleatoria a dos o más intervenciones siguiendo el escenario de la práctica clínica regular. El Salford Lung Study fue el primer estudio de este tipo **(65)**, y exploró el uso rutinario de diversas intervenciones para el asma, desde entonces se han realizado un sin número de experimentos de este tipo en cáncer. La **Tabla 1** contrasta las características de los estudios clínicos convencionales y los pragmáticos. La inclusión de un mayor número de pacientes en los estudios pragmáticos permite optimizar la evaluación de la seguridad con un menor costo, ya que la información puede recopilarse a partir de los registros médicos electrónicos y por llamadas de seguimiento. Las visitas formales solo son necesarias al inicio (firma del consentimiento y asignación aleatoria) y al final del estudio, y las intermedias siguen la práctica estándar **(66)**. La **Figura 5** discrimina las diferencias entre los estudios con un modelo convencional y pragmático para la aprobación de nuevos medicamentos.

A pesar de los aparentes beneficios, los estudios pragmáticos tienen limitaciones incluyendo el entrenamiento del personal, la selección de los desenlaces, la generación de sesgos, la ausencia de monitoria sistemática e independiente, la calidad de los datos y el análisis estadístico. Además, el cambio en la secuencia de la intervención que puede diluir el efecto terapéutico de la primera línea. Por consenso, se definió que los desenlaces primarios serán la SG y la SLP en enfermedad avanzada, el tiempo hasta la siguiente intervención, y los efectos adversos **(65)**.

Necesidades y prioridades emergentes en la investigación clínica

Los nuevos modelos de estudios clínicos incluidos los adaptativos de alto rendimiento, los que incluyen selección de poblaciones específicas por perfiles moleculares, los pragmáticos, y los diseños en plataforma, generan cantidades masivas de información compleja. Esta enorme cantidad de datos está caracterizada por las "5Vs" considerando la velocidad, el volumen, el valor, la variedad y la velocidad de generación que muchas veces requieren del apoyo de la bioinformática o de algoritmos de inteligencia artificial (IA) que permitan el aprendizaje automatizado para gestionar la solución de problemas y el análisis. Estas herramientas permiten aumentar la eficiencia de los estudios, facilitando el proceso de estudio de la información y la definición de subgrupos que requieran evaluaciones

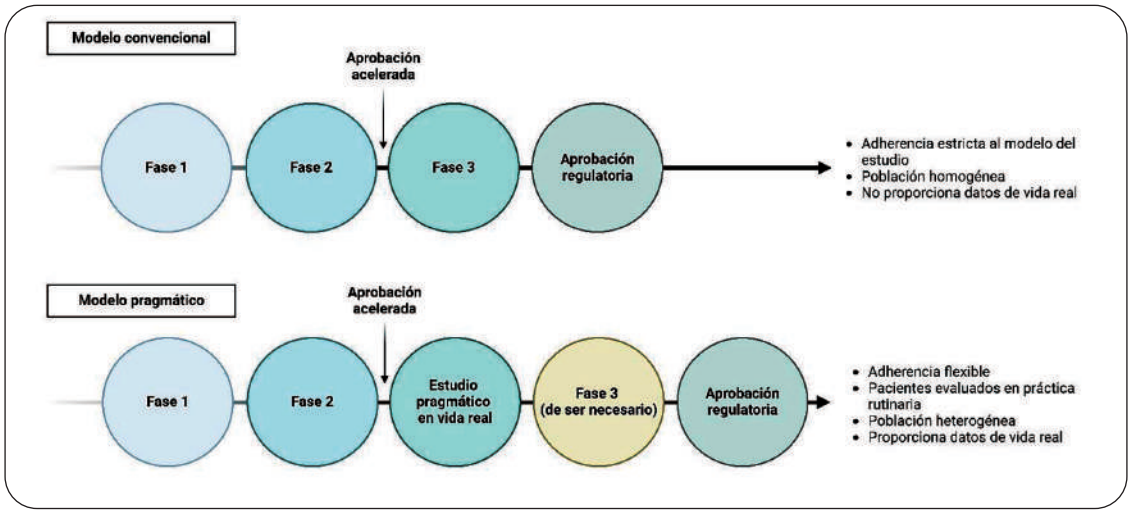


Figura 5. Diferencias entre el modelo convencional y pragmático en investigación clínica.

Estudios clínicos convencionales	Estudios clínicos pragmáticos	
Generalidades		
Propósito del estudio	Prueba de hipótesis en una población de estudio bien definida Aprobación regulatoria	Evaluación de tecnologías sanitarias/toma de decisiones políticas Seguro de calidad Apoyo al reembolso Investigación de evaluación comparativa Aprobación regulatoria
Usuarios potenciales	Autoridad regulatoria	Pagadores, médicos, pacientes, comités de directrices Autoridades reguladoras
Objetivo primario	Eficacia y seguridad (frente a un comparador específico) en una población de estudio bien definida. Tienen como objetivo igualar los efectos no específicos	Efectividad (beneficio/riesgo) en el mundo real versus la práctica estándar Determinar el valor relativo de un tratamiento novedoso en una población generalizable, con el objetivo de optimizar los efectos no específicos Eficacia y seguridad en entornos confirmatorios
Impacto en la práctica clínica	Proporciona orientación inicial y posterior en indicaciones seleccionadas Frecuentemente un alto impacto en el cambio en la práctica	Alto impacto en médicos y pacientes debido a un entorno de estudio a priori del mundo real
Consideraciones metodológicas		
Medidas de desenlace	Parámetros objetivos de eficacia/ sustitutos (tasa de respuesta global, SLP, SG) Seguridad según criterios NCI CTCAE	Impacto práctico de la terapia en la vida diaria, rentabilidad. Parámetros objetivos de eficacia/sustitutos (tasa de respuesta global, SLP, SG) Otros resultados relevantes para el paciente (por ejemplo, tiempo hasta la siguiente intervención) Criterios de valoración coprimarios de PROs y eficacia Seguridad según criterios NCI CTCAE
Cegamiento y control con placebo	Deseable (la atención se centra en la validez interna)	No es práctico en el mundo real La atención se centra en la validez externa
Asignación aleatoria	Asignación aleatoria de pacientes individuales	Se prefiere la aleatorización a nivel de grupo/ centro para permitir la práctica del mundo real dentro de los centros de estudio Es posible la aleatorización individual
Pacientes	Homogéneo (selección cuidadosa de pacientes para garantizar una población de estudio bien definida)	Heterogéneo (criterios de inclusión amplios que incluyen comorbilidades) El juicio de los médicos en situaciones del mundo real
Investigadores y centros participantes	Número limitado de centros de estudio especializados/ bien capacitados, a menudo organizados en redes de estudio	Mayor número de centros de estudios menos especializados, derivación de pacientes siguiendo la rutina diaria Los mismos centros que para los estudios clínicos convencionales (se necesita capacitación en BPC)
Tamaño de muestra	Depende de la hipótesis y el desenlace	Tamaño de muestra grande para tener en cuenta una población heterogénea, momento de seguimiento menos preciso y aleatorización individual o grupal Tamaño del estudio acordado con respecto al efecto esperado en el desenlace primario El desenlace primario puede ser una mezcla de eficacia y resultados relacionados con el paciente
Seguimiento	Corto con intervalos de evaluación claramente definidos	El entorno del estudio puede ofrecer un seguimiento más flexible y prolongado

Adherencia	La falta de cumplimiento puede ser un desafío en la realización del estudio y un grave factor de confusión	Esquemas flexibles de tratamiento/diagnóstico reducen la carga de cumplimiento La falta de adherencia y sus causas pueden ser parte de los resultados medidos La medición de la adherencia puede ser parte del estudio
Consideraciones prácticas		
Adquisición de los datos	Adquisición de datos complejos, seguimiento intenso, consultas regulares bajo supervisión	
Validez externa e impacto en la práctica	Alta validez interna, menor validez externa Frecuentemente baja relevancia/impacto en la práctica	Alta validez externa, menor interna Alta relevancia/impacto en la práctica
Utilización de medicamentos	Dosificación definida con precisión por criterios de protocolo y reglas de cumplimiento	Evaluación realista de la utilización de medicamentos y el uso de recursos sanitarios (costos)
Patrocinio	Asegurado, con seguimiento estandarizado y auditoria	El patrocinador principal es responsable de permitir un entorno de estudio en el mundo real Suministro comercial de drogas El patrocinador proporciona financiación para la recopilación de datos y la realización del ensayo El patrocinador y las autoridades reguladoras acuerdan a priori cualquier criterio específico de monitoreo de seguridad más allá de las BPC, posible monitoreo obligatorio de eficacia adicional en estudios seleccionados.
Costos	A evaluar caso por caso: Los costos dependen del tamaño de la muestra, las intervenciones, las medidas de diagnóstico y seguimiento, la dinámica de reclutamiento, el esfuerzo de capacitación de los centros de estudio, etc. Los estudios pragmáticos pueden tener un tamaño de muestra mayor, un seguimiento más prolongado, una tasa de reclutamiento más alta, una menor cantidad de procedimientos específicos del ensayo y la mayoría de los costos están cubiertos por la atención médica de rutina. Los estudios pragmáticos suelen ser más eficientes para responder preguntas relevantes para el reembolso, es decir, mejor retorno de la inversión que RCT convencional (adicional)	

Tabla 1. Comparación entre los estudios clínicos convencionales y los pragmáticos.

con mayor profundidad para optimizar el control y la eliminación de sesgos. En adición, la IA tiene el potencial de acelerar el proceso de desarrollo de los medicamentos, disminuyendo las tasas de fracaso y aumentando la precisión y la capacidad de predicción **(67)**.

Los avances en la IA han permitido el descubrimiento de nuevos fármacos a partir de la generación de estructuras 3D para las proteínas blanco, y permite la evaluación de la interacción medicamento-proteína, así como la identificación de mecanismos potenciales de resistencia. La bioinformática permite la identificación de biomarcadores con potencial pronóstico, la validación de los desenlaces y el análisis de la patología digital. Además, facilita el cribado y la modelación virtual molecular, el estudio de la relación cuantitativa estructura de la molécula/actividad, la predicción de la toxicidad potencial (considerando la dosis biológica efectiva), la interacción proteica y farmacológica, el seguimiento de la liberación y el reposicionamiento estructural, la identificación de la bioactividad y la fabricación farmacéutica. Estos modelos de estudio también deben considerar las diferencias farmacogenómicas relacionadas con la etnia, los detalles individuales de los pacientes y los factores del estilo de vida, incluyendo la dieta **(68,69)**.

La identificación de biomarcadores predictivos es fundamental para seleccionar con precisión a los pacientes que responderán a agentes terapéuticos específicos y, al mismo tiempo, evitar que el resto reciba un tratamiento ineficaz con toxicidad innecesaria. Esto permite que los esfuerzos se concentren en la identificación y superación de la resistencia, incluida la administración de combinaciones potenciales o el uso de nuevos agentes dirigidos a las alteraciones secundarias y subclonales **(70)**. Hasta hace poco la búsqueda de biomarcadores moleculares requería el uso de tejido tumoral embebida en parafina, sin embargo, la introducción de las biopsias líquidas que permiten el seguimiento y la valoración de la heterogeneidad tumoral han permitido una mejor interpretación de los cambios dinámicos en la enfermedad. Los pacientes con enfermedad avanzada suelen tener mayores niveles de ctADN debido a la carga tumoral sistémica, hallazgo que refleja el comportamiento genómico de múltiples sitios de metástasis **(71,72)**.

La implementación de estudios en oncología de precisión requiere necesidades administrativas novedosas, diseños complicados que generan obstáculos logísticos, acceso limitado a los centros de estudios clínicos, modificación de los criterios de exclusión, problemas con el tamaño de la muestra (tumores raros o alteraciones genómicas infrecuentes) y problemas de reproducibilidad. Las disparidades en el nivel socioeconómico también influyen en los resultados y se asocian con una peor supervivencia. Una investigación de los resultados clínicos de 41.109 pacientes que participaron en 55 estudios demostró que la privación socioeconómica se asociaba con una SLP y SG más cortas. Los diseños de estudios de próxima generación ofrecen varias oportunidades para superar estos desafíos. La aplicación de estudios domiciliarios puede proporcionar acceso a tratamientos innovadores para aquellos con capacidad limitada, ya sea física o financiera. Los estudios de datos incluidos en registros del mundo real pueden recopilar información sobre pacientes con enfermedades o alteraciones moleculares infrecuentes permitiendo evaluar la eficacia, la toxicidad y los resultados a corto y largo plazo **(73)**. Recientemente, ASCO y Friends of Cancer Research publicaron nuevas recomendaciones para ampliar los criterios de elegibilidad en estudios clínicos para aumentar el acceso de más pacientes con cáncer **(67)**. La **Tabla 2** incluye las principales ventajas y desventajas de los modelos de estudios novedosos en cáncer.

Conclusiones y perspectivas para el futuro

La investigación clínica en oncología siguió avanzando en busca de la detección temprana del cáncer y la utilización de mejores tratamientos con menor toxicidad, lo cual permitió un cambio acelerado entre finales del siglo XX y las primeras décadas del siglo XXI, en especial, debido al advenimiento de inmunoterapia y el establecimiento de nuevas técnicas de secuenciación. Los métodos fueron avanzando y agilizándose con los años, en 1960 inicia la secuenciación de ARN, La primera secuencia de ARNt de alanina, requirió que cinco personas trabajaran tres años con un gramo de material puro (aislado de 140 kg de levadura) para determinar 76 nucleótidos. En 1976, se desarrollaron dos métodos que podían decodificar cientos de bases en una tarde y esto transformó el camino de la secuenciación. Ambos métodos, el procedimiento de terminación de cadena desarrollado por Sanger y Coulson y el procedimiento de escisión química desarrollado por Maxam y Gilbert aceleraron el proceso **(14)**. Para 1987, las máquinas de secuenciación Sanger automatizadas basadas en fluorescencia, desarrolladas por Smith, Hood y Applied Biosystems podían analizar 1.000 bases por día. Los datos de secuenciación crecieron exponencialmente lo que llevó a la creación de repositorios de datos centrales y engendraron un espíritu de intercambio. Para 1982, se habían depositado más de medio millón de bases y en 1986, casi 10 millones de bases en los repositorios. Durante la década de 1990 los costos fueron disminuyendo y la bioinformática fue creciendo, permitiendo el acceso a la secuenciación de 'próxima generación' que reemplazó al formato Sanger. Entre 2007 y 2012, el costo bruto por base de la secuenciación de ADN se desplomó, logrando una precisión mayor del 99% con un total lecturas cercano a una terabase depurada en dos días por unos miles de dólares **(19)**.

Diseño del estudio	Características	Ventajas	Desventajas
Canasta (Basket)	Una alteración molecular, múltiples histologías	-Alteraciones moleculares raras -Probar el tratamiento en diversos tipos de tumores en paralelo	-Las alteraciones no son determinantes en todos los tipos de tumores -Diferentes mecanismos de resistencia según el tipo de tumor -Falta de brazo comparativo
Sombrilla (Umbrella)	Una histología, múltiples alteraciones moleculares.	-Evaluación de biomarcadores -Tasas de inscripción mejoradas cuando la prevalencia de biomarcadores es baja -Evaluación paralela de múltiples agentes de tratamiento -Flexibilidad para abandonar los medicamentos que fallan	-Tamaño de muestra inadecuado -Múltiples tratamientos que coinciden con las alteraciones moleculares -Selección subóptima de los objetivos de tratamiento
Plataforma	Combina funciones de estudio sombrilla y canasta para crear una plataforma amplia	-Permite la adición o exclusión de nuevos brazos de investigación -Permite la evaluación de múltiples hipótesis en un solo protocolo -Acorta el tiempo -Reduce costos	-Diseño complicado -Complejidad administrativa y logística -Naturaleza a largo plazo -Altos costos de ejecución
Adaptativo	Durante el curso del estudio, la intervención cambia a medida que se recopilan y analizan los datos	-Desestima los brazos ineficaces -Modifica la aleatorización de pacientes a tratamientos más efectivos -Mejora la selección de biomarcadores -Requiere menos participantes -Requiere un tiempo de seguimiento más corto	-Diseño complicado -Complejidad administrativa y logística -Se pierden datos importantes de resultados secundarios debido a la eliminación temprana de los brazos de tratamiento
Telescópico	Transición de la fase I a la II y, en ocasiones, a la III	-Combina etapas de aprendizaje y confirmación -Acorta la duración del desarrollo y aprobación de medicamentos -Reduce costos administrativos -Reduce el esfuerzo -Se centra en tratamientos prometedores que se utilizarán en etapas posteriores -Elimina tempranamente los tratamientos que fallan -Se centra en subpoblaciones que responden en etapas posteriores del estudio	-Complejidad del diseño
N=1	Terapia combinada personalizada. Estudio centrado en el paciente donde cada paciente recibe una terapia diferente. Se evalúa la eficacia de la estrategia de emparejamiento en lugar de las terapias individuales	-Basado en características únicas del paciente y perfil tumoral -Aborda la complejidad molecular y la heterogeneidad -Trato personalizado	-Falta de comparador -Heterogeneidad de los tratamientos -Complejidad de análisis/ algoritmos estadísticos

Diseño del estudio	Características	Ventajas	Desventajas
Estudios para respondedores excepcionales	Comprensión profunda de tumores raros y pacientes inusuales	-Identificación de biomarcadores -Destaca las vías moleculares asociadas con la respuesta a los tratamientos	-Casos raros -Requiere validación
Registros	Datos estructurados del mundo real	-Recopilación de datos en paralelo: incidencia, datos demográficos de los pacientes, patrones de tratamiento, datos de perfiles moleculares y resultados clínicos. -Permite correlaciones -Costos más bajos	-Análisis complejo
Datos de vida real	Datos derivados de registros médicos electrónicos y de seguros	-Recopilación de datos en paralelo: incidencia de cáncer, datos demográficos de los pacientes, patrones de tratamiento, datos de perfiles moleculares y resultados clínicos -Permite correlaciones -Costos más bajos -Los resultados son representativos de la población -Datos de seguridad sobre subpoblaciones vulnerables -Acelera la aprobación de medicamentos	-Informes inexactos -Discrepancias de datos -Evaluación subjetiva del beneficio -El aprendizaje automático puede mejorar la síntesis de información
Desenlaces reportados por los pacientes	Los pacientes informan los resultados, a menudo a través de dispositivos digitales	-Mejora el control de los síntomas -Mejora la calidad de vida -Minimiza las visitas/ hospitalizaciones al departamento de emergencias -Mejora la supervivencia del paciente -Mejora la comunicación médico-paciente -Mayor acceso a la comunicación con el equipo tratante en caso de acceso limitado al hospital (áreas rurales) -Mayor acceso a la comunicación con el equipo tratante	-Costo de las aplicaciones -Dificultad para utilizar la tecnología -Subnotificación de la gravedad de los síntomas -Severidad de los síntomas subestimada
Estudios domiciliarios	Los pacientes permanecen en casa (el estudio llega a ellos en lugar de tener que viajar para asistir a la intervención)	-Mayor acceso a tratamientos innovadores en caso de posibilidades limitadas a estudios clínicos in situ -Mayor acceso a tratamientos innovadores -Facilidad para los pacientes con dificultades para viajar	-Reclutamiento de pacientes -Problemas de seguimiento -Seguridad del paciente

Esta nueva era genómica permitió la generación de modelos novedosos de estudios clínicos que permiten adaptar las intervenciones a la biología del tumor. Los diseños innovadores permiten además una transición fluida desde la fase I a la III, evento que permite acelerar el complejo desarrollo de los fármacos incluida su aprobación regulatoria. Los estudios mencionados a lo largo de esta revisión

permiten responder múltiples preguntas en un solo proceso experimental, desde el uso de biomarcadores hasta la conformación de los regímenes de administración de uno o múltiples medicamentos.

Referencias

1. *Bray F, Laversanne M, Weiderpass E, Soerjomataram I. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. Cancer. 2021;127(16):3029–3030.*
2. *Piñeros M, Laversanne M, Barrios E, Cancela MC, de Vries E, Pardo C, et al. An updated profile of the cancer burden, patterns and trends in Latin America and the Caribbean. Lancet Reg Health Am. 2022;13:None. doi: 10.1016/j.lana.2022.100294.*
3. *Cancer prevention organization [Internet]. WCRF [Consultado 25 de octubre 2023]. Disponible en: https://www.wcrf.org/cancer-trends/worldwide-cancer-data/*
4. *Cancer prevention organization [Internet]. WCRF [Consultado 25 de octubre 2023]. Disponible en: https://www.cancernetwork.com/view/state-cancer-research-around-globe*
5. *Theoret MR, Pai-Scherf LH, Chuk MK, Prowell TM, Balasubramaniam S, Kim T, et al. Expansion Cohorts in First-in-Human Solid Tumor Oncology Trials. Clin Cancer Res. 2015;21(20):4545-51. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3244.*
6. *Huber M, Huber B. Innovation in Oncology Drug Development. J Oncol. 2019;2019:9683016. doi: 10.1155/2019/9683016.*
7. *IQVIA Institute for Human Data Science 2020. [Internet]. [Consultado 25 de octubre 2023]. Disponible en: https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/ reports/supporting-precision-oncology*
8. *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.*
9. *Martincorena I, Campbell PJ. Somatic mutation in cancer and normal cells. Science. 2015;349(6255):1483-9. doi: 10.1126/science.aab4082.*
10. *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.*
11. *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.*
12. *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.*
13. *Wahida A, Buschhorn L, Fröhling S, Jost PJ, Schneeweiss A, Lichter P, et al. The coming decade in precision oncology: six riddles. Nat Rev Cancer. 2023;23(1):43-54. doi: 10.1038/s41568-022-00529-3.*
14. *Lomakin A, Svedlund J, Strell C, Gataric M, Shmatko A, Rukhovich G, et al. Spatial genomics maps the structure, nature and evolution of cancer clones. Nature. 2022;611(7936):594-602. doi: 10.1038/s41586-022-05425-2.*
15. *Horak P, Heining C, Kreutzfeldt S, Hutter B, Mock A, Hüllein J, et al. Comprehensive Genomic and Transcriptomic Analysis for Guiding Therapeutic Decisions in Patients with Rare Cancers. Cancer Discov. 2021;11(11):2780-2795. doi: 10.1158/2159- 8290. CD-21-0126.*
16. *Adashek JJ, Subbiah V, Kurzrock R. From Tissue- Agnostic to N-of-One Therapies: (R)Evolution of the Precision Paradigm. Trends Cancer. 2021;7(1):15-28. doi:10.1016/j.trecan.2020.08.009.*
17. *Thein KZ, Velcheti V, Mooers BHM, Wu J, Subbiah V. Precision therapy for RET-altered cancers with RET inhibitors. Trends Cancer. 2021;7(12):1074- 1088. doi: 10.1016/j.trecan.2021.07.003.*
18. *Subbiah V, Wirth LJ, Kurzrock R, Pazdur R, Beaver JA, Singh H, et al. Accelerated approvals hit the target in precision oncology. Nat Med. 2022;28(10):1976-1979. doi: 10.1038/s41591-022- 01984-z.*
19. *Desai A, Subbiah V. Rationalizing rules for immunotherapy combination trials: About time for precision immunotherapy. Cancer. 2023;129(1):11-14. doi: 10.1002/cncr.34514..*
20. *Pleasance E, Bohm A, Williamson LM, Nelson JMT, Shen Y, Bonakdar M, et al. Whole-genome and transcriptome analysis enhances precision cancer treatment options. Ann Oncol. 2022;33(9):939- 949. doi: 10.1016/j.annonc.2022.05.522.*
21. *Oberg JA, Glade Bender JL, Sulis ML, Pendrick D, Sireci AN, Hsiao SJ, et al. Implementation of next generation sequencing into pediatric hematology-oncology practice: moving beyond actionable alterations. Genome Med. 2016;8(1):133. doi: 10.1186/s13073-016-0389-6.*
22. *Khater F, Vairy S, Langlois S, Dumoucel S, Sontag T, St-Onge P, et al. Molecular Profiling of Hard-to-Treat Childhood and Adolescent Cancers. JAMA Netw Open. 2019;2(4):e192906. doi: 10.1001/ jamanetworkopen.2019.2906.*
23. *Nogrady B. How cancer genomics is transforming diagnosis and treatment. Nature.*

2020;579(7800):S10-S11. doi: 10.1038/d41586-020- 00845-4.

24. *National Human Research Institute [Internet]. NIH [Consultado 25 de octubre 2023]. Disponible en: https://www.genome.gov/about genomics/fact-sheets/ Sequencing-Human-Genome-cost*

25. *Moyers JT, Subbiah V. Think Globally, Act Locally: Globalizing Precision Oncology. Cancer Discov. 2022;12(4):886-888. doi: 10.1158/2159-8290. CD-22-0024.*

26. *Goldberg KB, Blumenthal GM, McKee AE, Pazdur R. The FDA Oncology Center of Excellence and precision medicine. Exp Biol Med (Maywood). 2018;243(3):308-312. doi: 10.1177/1535370217740861.*

27. *Fountzilas E, Tsimberidou AM, Vo HH, Kurzrock R. Clinical trial design in the era of precision medicine. Genome Med. 2022;14(1):101. doi: 10.1186/s13073-022-01102-1.*

28. *Spreafico A, Hansen AR, Abdul Razak AR, Bedard PL, Siu LL. The Future of Clinical Trial Design in Oncology. Cancer Discov. 2021; 11(4):822-837. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-1301.*

29. *Verweij J, Hendriks HR, Zwierzina H; Cancer Drug Development Forum. Innovation in oncology clinical trial design. Cancer Treat Rev. 2019;74:15-20. doi: 10.1016/j.ctrv.2019.01.001.*

30. *Bamberger M, Moore N, Lechat P; participants of Round Table N° 3 of Giens XXVI. How to improve the clinical development paradigm and its division into phases I, II and III. Therapie. 2011;66(4):331-4, 327-30. doi: 10.2515/therapie/2011046.*

31. *Ferrarotto R, Redman MW, Gandara DR, Herbst RS, Papadimitrakopoulou VA. Lung-MAP-framework, overview, and design principles. Chin Clin Oncol. 2015;4(3):36.*

32. *Govindan R, Mandrekar SJ, Gerber DE, Oxnard GR, Dahlberg SE, Chaft J, et al. ALCHEMIST Trials: A Golden Opportunity to Transform Outco¬mes in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. Clin Cancer Res. 2015;21(24):5439-44. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0354.*

33. *I-SPY2 Trial Consortium; Yee D, DeMichele AM, Yau C, Isaacs C, Symmans WF, Albain KS, et al. Association of Event-Free and Distant Recurrence-Free Survival With Individual-Level Pathologic Complete Response in Neoadjuvant Treatment of Stages 2 and 3 Breast Cancer: Three-Year Follow-up Analysis for the I-SPY2 Adaptively Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2020;6(9):1355-1362. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.2535.*

34. *Turner N, Bye H, Kernaghan S, Proszek P, Fribbens C, Moretti L, et al. Abstract OT1-06-03: The plasmaMATCH trial: a multiple parallel cohort, open-label, multi-centre phase II clinical trial of ctDNA screening to direct targeted therapies in patients with advanced breast cancer (CRUK/15/010). Cancer Res. 2018;78(4 Supplement):OT1-06-3-OT1-3.*

35. *Gettinger SN, Redman MW, Bazhenova L, Hirsch FR, Mack PC, Schwartz LH, et al. Nivolumab Plus Ipilimumab vs Nivolumab for Previously Treated Patients With Stage IV Squamous Cell Lung Cancer: The Lung-MAP S1400I Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2021;7(9):1368-1377. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.2209.*

36. *Leighl NB, Redman MW, Rizvi N, Hirsch FR, Mack PC, Schwartz LH, et al. Phase II study of durvalumab plus tremelimumab as therapy for patients with previously treated anti-PD-1/PD-L1 resistant stage IV squamous cell lung cancer (Lung-MAP substudy S1400F, NCT03373760). J Immunother Cancer. 2021;9(8):e002973. doi: 10.1136/jitc-2021-002973.*

37. *Owonikoko TK, Redman MW, Byers LA, Hirsch FR, Mack PC, Schwartz LH, et al. Phase 2 Study of Talazoparib in Patients With Homologous Recombination Repair-Deficient Squamous Cell Lung Cancer: Lung-MAP Substudy S1400G. Clin Lung Cancer. 2021;22(3):187-194.e1. doi: 10.1016/j.cllc.2021.01.001.*

38. *Jaki T, Burdon A, Chen X, Mozgunov P, Zheng H, Baird R. Early phase clinical trials in oncology: Realising the potential of seamless designs. Eur J Cancer. 2023;189:112916. doi: 10.1016/j.ejca.2023.05.005.*

39. *Tsimberidou AM, Iskander NG, Hong DS, Wheler JJ, Falchook GS, Fu S, et al. Personalized medicine in a phase I clinical trials program: the MD Anderson Cancer Center initiative. Clin Cancer Res. 2012;18(22):6373-83. doi: 10.1158/1078-0432.CCR- 12-1627.*

40. *Tsimberidou AM, Hong DS, Ye Y, Cartwright C, Wheler JJ, Falchook GS, et al. Initiative for Molecular Profiling and Advanced Cancer Therapy (IM¬PACT): An MD Anderson Precision Medicine Study. JCO Precis Oncol. 2017;2017:PO.17.00002. doi: 10.1200/PO.17.00002.*

41. *Tsimberidou AM, Hong DS, Wheler JJ, Falchook GS, Janku F, Naing A, et al. Long-term overall survival and prognostic score predicting survival: the IM¬PACT study in precision medicine. J Hematol Oncol. 2019;12(1):145. doi: 10.1186/s13045-019-0835-1.*

42. *ClinicalTrials.gov. [Internet]. IMPACT2 2014. [Consultado 25 de octubre 2023]. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02152254?term=impact2&rank=4.*

43. *Tsimberidou AM, Hong DS, Fu S, Karp DD, Piha-Paul S, Kies MS, et al. Precision medicine: pre-*

liminary results from the Initiative for Molecular Profiling and Advanced Cancer Therapy 2 (IMPACT2) study. NPJ Precis Oncol. 2021;5(1):21. doi: 10.1038/s41698-021-00159-2.

44. *Zhou X, Liu S, Kim ES, Herbst RS, Lee JJ. Baye¬sian adaptive design for targeted therapy develo¬pment in lung cancer--a step toward personali¬zed medicine. Clin Trials. 2008;5(3):181-93. doi: 10.1177/1740774508091815.*

45. *Lee JJ, Xuemin Gu, Suyu Liu. Bayesian adaptive randomization designs for targeted agent development. Clin Trials. 2010 Oct;7(5):584-96. doi: 10.1177/1740774510373120.*

46. *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. doi: 10.1158/2159-8274.CD- 10-0010.*

47. *Rubin EH, Anderson KM, Gause CK. The BATTLE trial: a bold step toward improving the efficiency of biomarker-based drug development. Cancer Discov. 2011;1(1):17-20. doi: 10.1158/2159-8274.CD- 11-0036.*

48. *Berry DA. Adaptive clinical trials in oncology. Nat Rev Clin Oncol. 2011;9(4):199-207. doi: 10.1038/nrclinonc.2011.165.*

49. *Alexander BM, Ba S, Berger MS, Berry DA, Cavenee WK, Chang SM, et al.; GBM AGILE Network. Adaptive Global Innovative Learning Environment for Glioblastoma: GBM AGILE. Clin Cancer Res. 2018;24(4):737-743. doi: 10.1158/1078-0432. CCR-17-0764.*

50. *Sicklick JK, Kato S, Okamura R, Schwaederle M, Hahn ME, Williams CB, et al. Molecular profiling of cancer patients enables personalized combination therapy: the I-PREDICT study. Nat Med. 2019;25(5):744-750. doi: 10.1038/s41591-019-0407-5.*

51. *Rodon J, Soria JC, Berger R, Miller WH, Rubin E, Kugel A, et al. Genomic and transcriptomic profiling expands precision cancer medicine: the WINTHER trial. Nat Med. 2019;25(5):751-758. doi: 10.1038/s41591-019-0424-4.*

52. *Tsimberidou AM, Iskander NG, Hong DS, Wheler JJ, Falchook GS, Fu S, Piha-et al. Personalized medicine in a phase I clinical trials program: the MD Anderson Cancer Center initiative. Clin Cancer Res. 2012;18(22):6373-83. doi: 10.1158/1078- 0432. CCR-12-1627.*

53. *Tsimberidou AM, Eggermont AM, Schilsky RL. Precision cancer medicine: the future is now, only better. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2014:61–9.*

54. *Tsimberidou AM, Hong DS, Ye Y, Cartwright C, Wheler JJ, Falchook GS, et al. Initiative for Molecular Profiling and Advanced Cancer Therapy (IMPACT): an MD Anderson Precision Medicine Study. JCO Precis. Oncol. 2017;2017.*

55. *Prahallad A, Sun C, Huang S, Di Nicolantonio F, Salazar R, Zecchin D, et al. Unresponsiveness of colon cancer to BRAF(V600E) inhibition through feedback activation of EGFR. Nature. 2012 Jan Kato S, Kim KH, Lim HJ, Boichard A, Nikanjam M, Weihe E, et al. Real-world data from a molecular tumor board demonstrates improved outcomes with a precision N-of-One strategy. Nat Commun. 2020;11(1):4965. doi: 10.1038/s41467-020-18613-3.*

57. *Schwaederle M, Parker BA, Schwab RB, Daniels GA, Piccioni DE, Kesari S, et al. Precision oncology: the UC San Diego Moores Cancer Center PREDICT Experience. Mol Cancer Ther. 2016;15(4):743–52.*

58. *Columbia_Systems_Biology. [Internet].N-of-1 clinical trials and precision medicine for cancer 2015. [Consultado 25 de octubre 2023]. Disponible en:http://califano.c2b2.columbia.edu/n-of-1-clinical-trials-precision-medicine-cancer.*

59. *Von Hoff DD, Stephenson JJ Jr, Rosen P, Loesch DM, Borad MJ, Anthony S, et al. Pilot study using molecular profiling of patients' tumors to find potential targets and select treatments for their refractory cancers. J Clin Oncol. 2010;28(33):4877- 83. doi: 10.1200/JCO.2009.26.5983.*

60. *Dhingra K. Oncology 2020: a drug develop¬ment and approval paradigm. Ann Oncol. 2015;26(11):2347-50. doi: 10.1093/annonc/mdv353.*

61. *Transforming Clinical Research in the United States: Challenges and Opportunities: Workshop Summary. Institute of Medicine (US) Forum on Drug Discovery, Development, and Translation. Washington, DC: National Academies Press, 2010.*

62. *Murthy VH, Krumholz HM, Gross CP. Participation in cancer clinical trials: race-, sex-, and age-based disparities. JAMA. 2004;291(22):2720-6. doi: 10.1001/jama.291.22.2720.*

63. *Javid SH, Unger JM, Gralow JR, Moinpour CM, Wozniak AJ, Goodwin JW, et al. A prospective analysis of the influence of older age on physician and patient decision-making when considering enrollment in breast cancer clinical trials (SWOG S0316). Oncologist. 2012;17(9):1180-90. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0384.*

64. *Unger JM, Gralow JR, Albain KS, Ramsey SD, Hershman DL. Patient Income Level and Cancer Clinical Trial Participation: A Prospective Survey Study. JAMA Oncol. 2016;2(1):137-9. doi: 10.1001/ jamaoncol.2015.3924.*

65. *Methodology Committee of the Patient-Centered Outcomes Research Institute (PCORI). Methodological standards and patient-centeredness in compa-*

rative effectiveness research: the PCORI perspective. JAMA. 2012;307(15):1636-40. doi: 10.1001/jama.2012.466.

66. *Koehler M, Donnelly ET, Kalanovic D, Dagher R, 26;483(7387):100-3. doi: 10.1038/nature10868. Rothenberg ML. Pragmatic randomized clinical trials: a proposal to enhance evaluation of new cancer therapies with early signs of exceptional activity. Ann Oncol. 2016;27(7):1342-8. doi: 10.1093/ annonc/mdw143.*

67. *Harvey RD, Bruinooge SS, Chen L, Garrett-Mayer E, Rhodes W, Stepanski E, et al. Impact of Broade¬ning Trial Eligibility Criteria for Patients with Ad¬vanced Non-Small Cell Lung Cancer: Real-World Analysis of Select ASCO-Friends Recommendations. Clin Cancer Res. 2021;27(9):2430-2434. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3857.*

68. *Lettvin RJ, Wayal A, McNutt A, Miller RS, Hauser R. Assessment and stratification of high-impact data elements in electronic clinical quality measures: a joint data quality initiative between CancerLinQ® and Cancer Treatment Centers of America. JCO Clin Cancer Inform. 2018;2:1–10.*

69. *Vamathevan J, Clark D, Czodrowski P, Dunham I, Ferran E, Lee G, et al. Applications of machine learning in drug discovery and development. Nat Rev Drug Discov. 2019;18(6):463–77.*

70. *Paul D, Sanap G, Shenoy S, Kalyane D, Kalia K, Tekade RK. Artificial intelligence in drug discovery and development. Drug Discov Today. 2021;26(1):80–93.*

71. *Said R, Guibert N, Oxnard GR, Tsimberidou AM. Circulating tumor DNA analysis in the era of precision oncology. Oncotarget. 2020;11(2):188–211.*

72. *Diehl F, Schmidt K, Choti MA, Romans K, Goodman S, Li M, et al. Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics. Nat Med. 2008;14(9):985–90.*

73. *Unger JM, Moseley AB, Cheung CK, Osarogiagbon RU, Symington B, Ramsey SD, et al. Persistent disparity: socioeconomic deprivation and cancer outcomes in patients treated in clinical trials. J Clin Oncol. 2021;39(12):1339-1348. doi: 10.1200/JCO.20.02602.*

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Advances in the management of high-grade glial tumors

Avances en el manejo de los tumores gliales de alto grado

Javier A. Jacobo[1], Jorge Aristizabal[1], Santiago Vallejo[1], Diego Pineda[2], Iván Bobadilla[3], Alejandro González[3], Nicolle Wagner-Gutiérrez[4], Julieth Montaño[1], Andrés F. Cardona[1,5]

1. Neuro-Oncology Unit, Luis Carlos Sarmiento Angulo Cancer Treatment and Research Center (CTIC), Bogotá, Colombia.
2. Neuroradiology section, Neuro-Oncology Unit, Luis Carlos Sarmiento.Angulo Cancer Treatment and Research Center (CTIC), Bogotá, Colombia.
3. Radiotherapy Unit, Luis Carlos Sarmiento Angulo Cancer Treatment and Research Center (CTIC), Bogotá, Colombia.
4. Faculty of Medicine, Los Andes University, Bogotá, Colombia.
5. Institute of Research and Education, Luis Carlos Sarmiento Angulo Cancer Treatment and Research Center (CTIC), Bogotá, Colombia.

Abstract

This comprehensive review delves into recent advancements in the diagnosis and treatment of gliomas, which constitute a significant portion of primary brain tumors. Recent progress in genomic, transcriptomic, and epigenetic profiling has redefined the classification and treatment approaches. The incorporation of genotypic markers alongside histological markers has expanded the WHO classification, considering distinctions in molecular pathogenesis and prognosis. Macroscopic resection of glial tumors has demonstrated positive impacts. However, this review emphasizes the need to balance the benefits of extended resection with potential neurological deterioration based on the tumor's anatomical location. Surgical techniques and emerging technologies aim to improve resection without compromising postoperative functional status. This review highlights the limitations of conventional diagnostic tools such as CT, MRI, and PET in glioma characterization, emphasizing the ongoing progress in diagnostic tools and therapeutic approaches. Despite multimodal therapeutic strategies, survival rates remain discouraging due to the invasive nature of gliomas. The emergence of innovative therapeutic interventions, including brain mapping, fluorescence-guided surgery, intraoperative imaging, and novel cytotoxic treatments, provides hope for improved outcomes. Advancements in radiotherapy, including hypofractionation, proton therapy, and radiosurgery, are explored. Tumor-treating fields and immunotherapy, leveraging oncolytic viruses and therapeutic vaccines, present promising avenues. Nanocarriers for drug delivery offer a novel

Recibido:
Enero 15, 2024

Aceptado:
Enero 18, 2024

Correspondencia:
jjacobo@fctic.org

DOI: 10.56050/01205498.2372

approach, enhancing permeability through the blood-brain barrier. Lastly, we highlight the discussion of targeted therapies, focusing on inhibitors for NTRK, FGFR, BRAF, and IDH1/2 mutations. These targeted therapies show promise in managing specific glioma subtypes, representing a shift towards more personalized and effective treatment strategies. Overall, this review underscores the transformative impact of recent technological and therapeutic advances on the glioma diagnosis and treatment landscape, offering new hope for patients and clinicians alike.

Keywords: Glial Tumors; Gliomas, Glioblastoma; Nanotherapy; Proton Therapy; Immunotherapy; Targeted Target Therapy.

Resumen

Esta revisión explora los avances recientes en el diagnóstico y tratamiento de los gliomas, que constituyen una parte significativa de los tumores cerebrales primarios. El progreso reciente en la perfilación genómica, transcriptómica y epigenética ha redefinido los enfoques de clasificación y tratamiento. La incorporación de marcadores genotípicos junto con marcadores histológicos ha ampliado la clasificación de la OMS, considerando distinciones en la patogénesis molecular y el pronóstico. La resección macroscópica de los tumores gliales ha demostrado impactos positivos en la historia natural de la patología. Sin embargo, esta revisión enfatiza la necesidad de equilibrar los beneficios de una resección extendida con el deterioro neurológico potencial basado en la ubicación anatómica del tumor. Las técnicas quirúrgicas y las tecnologías emergentes buscan mejorar la resección sin comprometer el estado funcional postoperatorio. Esta revisión destaca las limitaciones de las herramientas de diagnóstico convencionales como TC, RM y PET en la caracterización de gliomas, enfatizando el progreso continuo en herramientas de diagnóstico y enfoques terapéuticos. A pesar de las estrategias terapéuticas multimodales, las tasas de supervivencia siguen siendo desalentadoras debido a la naturaleza invasiva de los gliomas. La aparición de intervenciones terapéuticas innovadoras, como el mapeo cerebral, la cirugía guiada por fluorescencia, la imagen intraoperatoria y nuevos tratamientos citotóxicos, brinda esperanza para mejorar los resultados. Se exploran diversos avances en radioterapia, incluido el hipofraccionamiento, la terapia con protones y la radiocirugía. Los Campos de Tratamiento Tumoral (TTF-1), la inmunoterapia, los virus oncolíticos y las vacunas terapéuticas podrían ser intervenciones prometedoras. Los nanotransportadores para la administración de medicamentos ofrecen un enfoque novedoso, mejorando la permeabilidad a través de la barrera hematoencefálica. Por último, se resalta la discusión de terapias dirigidas, centrándose en inhibidores para alteraciones en NTRK, FGFR, BRAF e IDH1/2. Estas terapias resultan promisorias en el manejo de algunos subtipos específicos de gliomas, representando un cambio hacia estrategias de tratamiento más personalizadas y efectivas. En general, esta revisión destaca el impacto transformador de los avances tecnológicos y terapéuticos recientes en el panorama del diagnóstico y tratamiento de los gliomas, ofreciendo nuevas esperanzas tanto para los pacientes como para los clínicos tratantes.

Palabras clave: Tumores Gliales; Gliomas; Glioblastoma; Nanoterapia; Terapia con Protones; Inmunoterapia; Terapia Dirigida.

Introduction

Gliomas constitute nearly 30% of primary brain tumors and 80% of malignant tumors overall. The World Health Organization (WHO) traditionally categorizes gliomas based on histopathological features into Grade I and II (low-grade gliomas), Grade III (anaplastic), and Grade IV (glioblastoma), reflecting varying degrees of malignancy **(1)**. Recent progress in genomic, transcriptomic, and epigenetic profiling has led to significant advancements in redefining the classification and treatment approaches for gliomas **(1,2)**. The categorization of molecular subtypes in gliomas enables a prompt molecular diagnosis, providing timely opportunities to choose the appropriate treatment method in alignment with clinical practice requirements **(3)**. As a result, the WHO recently broadened the classification of brain tumors by incorporating genotypic markers in addition to the previously acknowledged histological markers **(4,5)**. As a result, gliomas are now categorized separately, considering distinctions in molecular pathogenesis and prognosis.

Macroscopic resection of glial tumors has been shown to have a positive impact on the natural history of this pathology **(6,7)**. Even so, the benefit of a greater extension of resection must be evaluated against a potential neurological deterioration that patients may present, associated with the anatomical location of the lesion, since a lower functional status after surgery negatively impacts the evolution of these patients **(8,9)**. In recent years, surgical techniques and emerging technology have been developed that are designed to improve the extent of resection of glial tumors without compromising the postoperative functional status of patients.

Despite the implementation of multimodal therapeutic strategies, survival rates continue to be discouraging. Conventional diagnostic tools like computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), and positron emission tomography (PET) play crucial roles in delineating tumor characteristics. However, they are constrained by poor biological specificity and difficulties in distinguishing active tumor regions **(4)**. The ongoing progress in diagnostic tools and therapeutic approaches signifies a complex and hopeful frontier in the fight against this formidable brain tumor. The traditional treatment approach, which includes surgical resection, radiation, and chemotherapy, encounters significant limitations, especially in addressing the invasive nature of gliomas **(10)**. Nevertheless, these strategies frequently fall short in attaining the desired clinical results, primarily due to elevated recurrence rates and the gradual emergence of drug resistance over time which highlight the several factors that affect treatment **(4)**.

This review aims to explore recent advancements in diagnostic tools and therapeutic approaches for glial tumors, with a focus on minimizing invasiveness while facilitating multimodal targeting and mapping of localized tumors. Recent technological progress opens new avenues for minimally invasive therapeutic modalities, allowing for unprecedented precision in multimodal targeting. The next generation of multimodal therapeutic strategies holds potential for precision medicine, aiding in the early detection and effective management of solid brain tumors **(4)**. These innovations offer promise in adopting precision medicine methodologies, enabling early disease detection, and enhancing treatment. This review thoroughly acknowledges the crucial impact of innovative therapeutic interventions, highlighting substantial potential to transform the landscape of approach to glial tumors.

Brain mapping and neuromonitoring

About 50% of glial tumors are located near eloquent areas of the brain, it is in these cases that maintaining the Oncological-Functional relationship should prevail at the time of surgical resection **(11)**. Pre-surgical planning with advanced diagnostic imaging is of great importance, however, the localization of brain functions must be performed by cortical and subcortical electrical stimulation in order to obtain optimal results **(8,12)**. There is sufficient evidence that using brain mapping using direct cortical stimulation improves the extent of resection without compromising patients' functional status **(8,12,13)**. The technique

used for brain mapping can change depending on the institution, however, the principle comes from Penfield's technique using a bipolar or monopolar electrical stimulator, which is put in direct contact with the cerebral cortex or the underlying white matter pathways. A cortical area is considered eloquent if a motor response or paresthesias are generated, or if errors in language or motor skills occur, these areas are identified by a number or letter in the stimulated cortical area (**Figure 1**).

A recent meta-analysis based on 53 studies, including 9102 patients, was able to demonstrate that surgery with direct electrical stimulation is an effective surgical strategy even for gliomas in eloquent areas. This intraoperative technique provides a lower rate of postoperative complications and a higher percentage of cases with gross total resection, implying a survival benefit **(14)**.

Fluorescence

From the surgeon's need to better identify tumor borders, the idea of fluorescence-guided surgery was born. There are two agents in the literature for this purpose: sodium fluorescein and aminolevulinic acid (5-ALA) **(15)**. Fluorescein sodium has been widely used due to its availability and price. In surgery it can be excited under a light filter with a wave amplitude between 540 and 690 nm.

The presumed mechanism of action is a passive staining of the extracellular space in areas where the blood-brain barrier is disrupted. This implies that the fluorescent area corresponds mainly to the enhancement area seen in the preoperative MRI after gadolinium administration **(9)**. The main disadvantage of using sodium fluorescein to direct the resection is that it has no specificity for tumor cells, and surgical resection could be overestimated with potential harm to the patient **(15)**. 5-ALA is a non-fluorescent precursor that is part of the Heme group synthesis pathway. When taken up by tumor cells, it is metabolized to protoporphyrin-IX, which has fluorescence properties within the red region of the visible spectrum that can be detected by microscopes and lenses incorporating appropriate filters **(15,16)**. 5-ALA has been shown to have specificity for identifying tumor cells, especially high-grade gliomas with specificity and sensitivity ranging from 53% to 100% **(17)**. The use of intraoperative fluorescence has been shown in different series to improve the extent of resection and, consequently, the prognosis of patients with glial tumors **(16,17)** (**Figure 2**).

Intraoperative imaging

The use of intraoperative images is of great help to the surgeon to be able to locate the lesions, de-

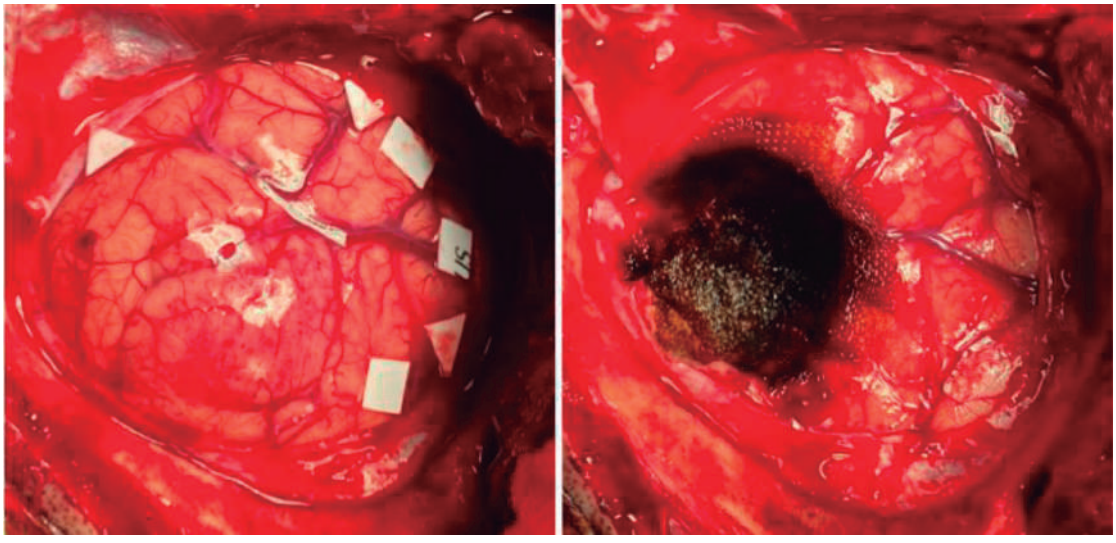


Figure 1. Complete macroscopic resection of glial tumor after cortical mapping and eloquent marking of areas.

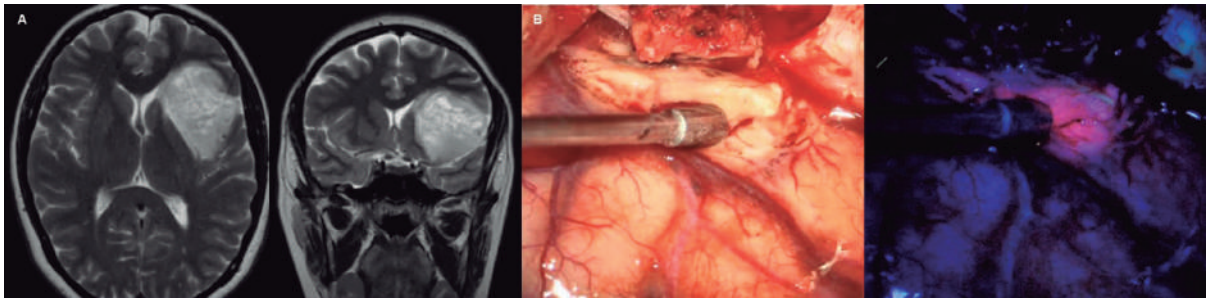


Figura 2. A. Intra-axial lesion, with a hypointense signal on T1, heterogeneous-hyperintense on T2 and FLAIR, with areas of diffusion restriction, without representation in magnetic susceptibility in the temporal and insular region of the left side with perilesional vasogenic edema, extending to the deep periventricular white matter and ipsilateral basal ganglia (approximate dimensions 46x38x43 mm). **B.** Resecting visible high-grade glioma using aminolevulinic acid hydrochloride (5-ALA, Gleolan®) fluorescent marker.

fine the extent of the resection and be able to take behaviors in the operating room, according to the images obtained. The images available for this purpose are intraoperative ultrasound (ITU), intraoperative tomography (IOT) and intraoperative magnetic resonance imaging (IMRI).

Ultrasound (USI) is a widely available tool in most surgical centers and has been used in recent years to aid in the visualization and resection of brain tumors **(18)**. Obtaining 2-dimensional images with the B-mode in simple mode or with contrast medium has shown correlation with preoperative images and adequate real-time localization of tumors. Most studies demonstrate a resection extent of over 80% when USI is utilized during surgeries for supratentorial gliomas. The use of intraoperative MRI (TIO) to assist in the resection of glial tumors has been documented since the 1980s **(11)**. Despite limitations, IOT provides images with acceptable resolution and represents an alternative that helps improve the resection extent and locate brain tumors in the intraoperative context, providing real-time images **(19)**. Real-time MRI provides high-resolution images, which, when compared to conventional neuronavigational methods, is associated with a greater extent of resection, translating into a better prognosis for patients with gliomas **(20)**. The main disadvantage of this methodology is the high costs associated with the equipment and infrastructure needed to introduce them into the operating room.

Other alternatives for visualizing gliomas intraoperatively include the possibility of visualizing the metabolic and cellular components of lesions. The ability to determine intraoperative molecular characteristics can provide surgeons with information about molecular structure, classification, and proceed with a more extensive resection if necessary **(15)**.

Raman histology is an imaging method that uses biochemical markers to distinguish tumor tissues **(16)**. Since tumor cells can alter metabolism to promote proliferation, Raman histology can detect chemical changes (e.g., proteins, lipids, nucleic acids, and pH) and assess tumor margins to guide resection. Hollón et al. showed that the diagnostic accuracy using Raman histology in 48 glioma patients was 95,8%, concluding that the use of Raman histology improved nearly real-time intraoperative detection of tumor residue **(21)**. The future of Raman histology depends on the feasibility of making this study rapid and available, and the possibility of associating it with instruments for integration and miniaturization.

Mass spectrometry is a method for detecting ions in motion, separating them according to mass-to-charge ratios using electric and magnetic fields **(16)**. This technology can intraoperatively detect metabolites associated with gliomas, such as N-acetyl-aspartate, 2-hydroxyglutarate, and choline. According to quantitative analyses, neurosurgeons can differentiate healthy tissue from tumor

tissue and identify molecular characteristics associated with the tumor **(22)**. The capability of this technology to differentiate white and gray matter from tumor tissue has been detected, with an overall sensitivity and specificity of 97,4% and 98,5%, respectively **(23)**.

Surgical alternatives

Recently, alternatives to surgery for the destruction of tumor tissue in gliomas have been explored. The most studied alternatives include High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) and Laser Interstitial Thermal Therapy (LITT). Recently introduced as a neurosurgical tool, MRI-guided High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) has been applied in various pathologies within the field of functional neurosurgery and has also been studied for the treatment of gliomas **(15)**. In an HIFU procedure, a small target is heated with ultrasound waves in a technique called sonication. The area of tissue exposed to temperature and the duration of exposure to this heat define an equivalent thermal dose, determining the extent of the thermal lesion **(24)**. Several cases of thermocoagulation of gliomas, especially in lesions with difficult surgical access, have been described using the sonication technique with promising results. **Figure 3** shows the principal properties of focused ultrasound and possible applications in glioma treatment.

On the other hand, the use of LITT has served as an alternative for managing gliomas, especially those associated with areas of difficult surgical access. This technique involves placing a laser probe with stereotactic guidance, allowing heat to be delivered to the selected area under real-time magnetic resonance imaging **(15)**. LITT technology has been frequently used in the management of brain metastases, radionecrosis, and epilepsy surgery. Its use in glioma pathology is still under study to de-

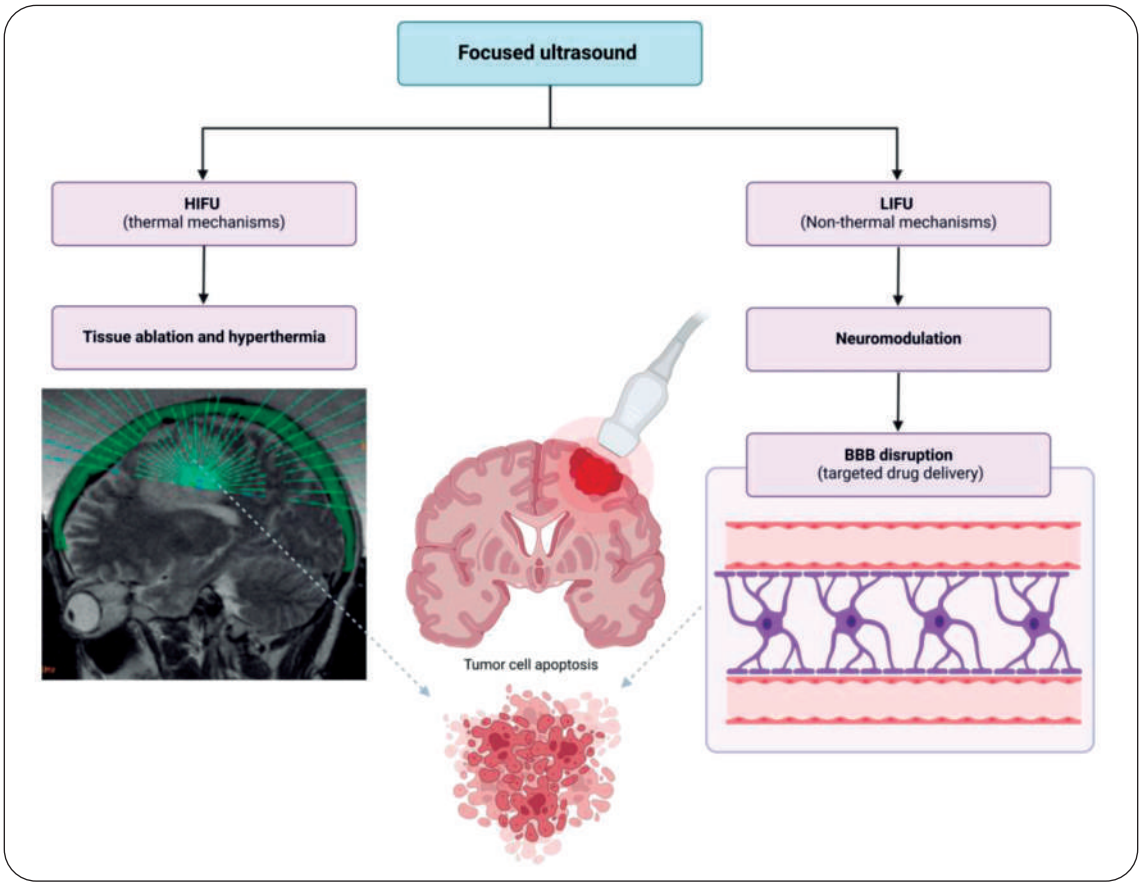


Figure 3. Principal properties of focused ultrasound and possible applications in glioma treatment (BBB blood–brain barrier HIFU high-intensity focused ultrasound, LIFU low-intensity focused ultrasound).

monstrate a positive effect. Most studies on the use of LITT for gliomas have focused on unresectable or recurrent high-grade gliomas, with the majority being retrospective studies with small sample sizes, variable results, and largely inconclusive **(25)**.

Currently, the use of LITT for managing gliomas is limited to selected cases where no suitable alternative exists, and it may be considered in cases that would otherwise be susceptible only to biopsy, offering an alternative to surgical resection.

Cytotoxic treatment in glioblastoma

Glioblastoma (GBM), classified as a grade IV glioma by the World Health Organization (WHO), stands as the most lethal primary glioma among being the most common tumor associated with a very poor prognosis in the central nervous system **(26)**. Numerous studies have consistently demonstrated the challenging survival outcomes for patients with GBM **(10)**. Tumor-Treating Fields in GBM are highlighted in **Figure 4.** Currently, the predominant approach to GBM treatment combines temozolomide (TMZ), radiation, and thorough surgical tumor removal, but due to challenges in early diagnosis and its highly invasive nature, achieving complete excision is notably challenging; ongoing advancements in surgical imaging techniques aim for more extensive resections, requiring a delicate balance between aggressive tumor removal, preservation of brain function, and ensuring patients' well-being and quality of life **(27)**. TMZ, marketed under the brand names Temodar and Temodal, is a lipophilic prodrug belonging to the imidazotetrazine class, capable of traversing the blood-brain barrier and, consequently, suitable for oral administration in various clinical settings **(28)**. It is a DNA alkylating drug that induces poor DNA repair and cytotoxicity **(27)**. Its positive side effect profile has been observed, especially when concurrently used with radiation in the "Stupp protocol" for glioblastoma (GBM) treatment. The protocol, established in a 2002 phase II study, demonstrated enhanced survival, with subsequent research in 2005 revealing a 2-year survival rate of 26,5% for the combined therapy compared to 10,4% for radiation alone **(29)**. However, despite the widespread use of TMZ, over 50% of GBM patients don't benefit from the treatment due to acquired resistance, primarily associated with methylation MGMT mutations **(30)**. TMZ resistance remains a significant challenge in GBM treatment, influencing prognosis and limiting therapeutic options. Understanding the complex molecular pathways contributing to TMZ resistance, as described by Singh et al., is crucial for developing innovative and more effective therapeutic strategies to improve patient outcomes **(28)**.

Antiangiogenic treatment

Another alternative is the addition of antiangiogenic therapy with bevacizumab (BEV), a monoclonal antibody targeting vascular endothelial growth factor and recognized for its anti-tumor properties **(2)**. It is administered intravenously every two weeks, either as a monotherapy or in combination with other adjuvant medications and potential side effects include bleeding, gastrointestinal perforation, delayed wound healing, and heightened cytotoxic effects of chemotherapy **(31)**. Despite these considerations, a phase II trial indicated improved radiographic response and a median overall survival (OS) of 31 weeks with BEV monotherapy in recurrent GBM patients **(2)**. Recent research by Fu et al. suggests that combining BEV with innovative approaches such as tumor-treating fields (TTF) and early administration at recurrence may enhance therapeutic efficacy in GBM **(31)**. Various studies comparing OS effects between BEV plus radiation and BEV monotherapy have reported that the addition of radiation improves prognosis for recurrent GBM, with retrospective studies claiming increased OS **(32,33)**. However, a subsequent 2017 retrospective study found no significant differences between the combination and single regimen groups **(27,34)**. Despite these findings, the European Medicines Agency (EMA) has rejected the use of BEV for treating recurrent GBM, citing a lack of positive benefit–risk for BEV as one of the reasons **(27)**. BEV whether administered alone or in combination with chemotherapy, has proven effective in postponing tumor re-

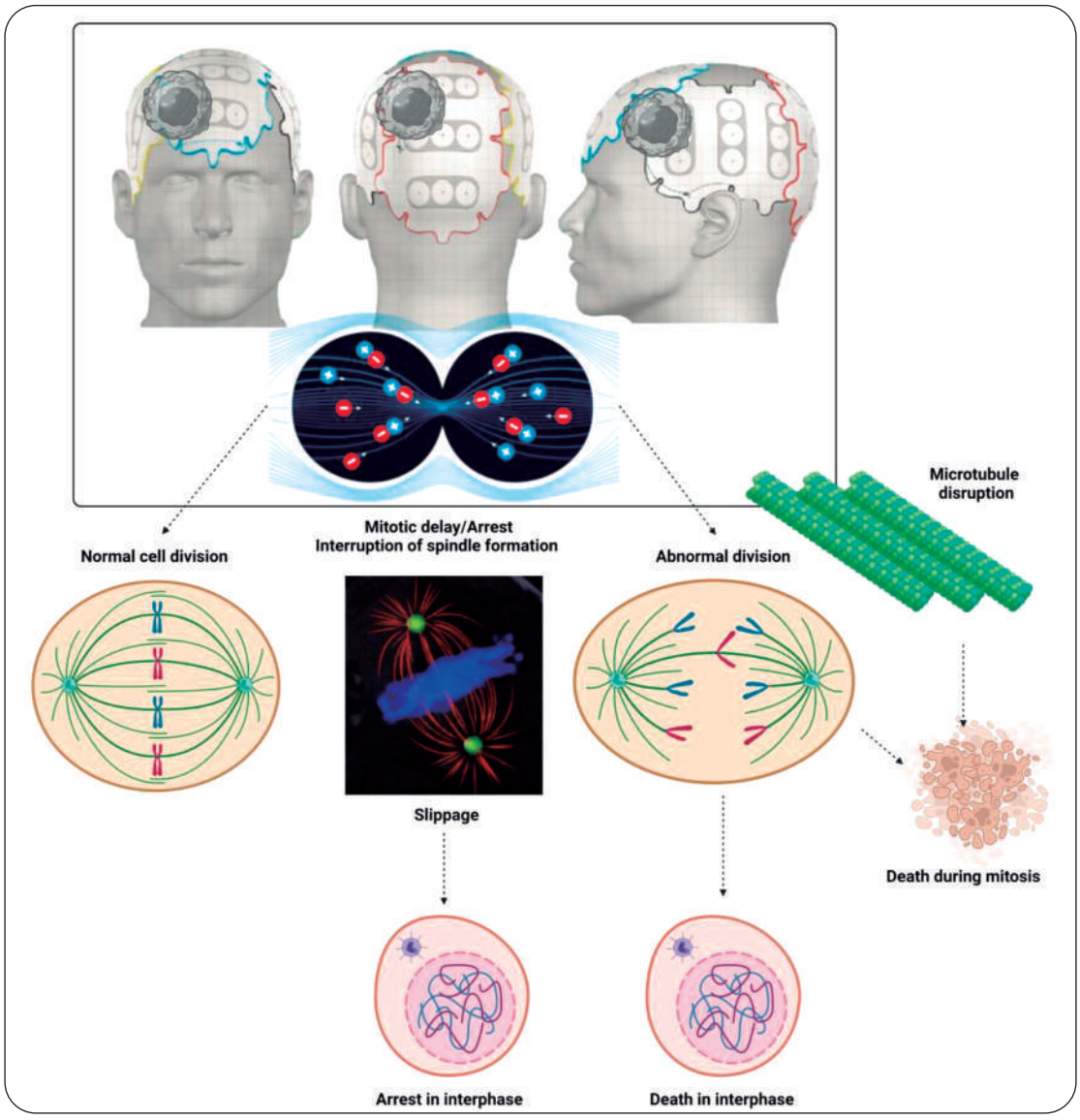


Figure 4. TTF delivers low intensity (1-3V/cm), intermediate frequency, (100-300 KHz) alternating electric fields using transducer arrays applied to the skin altering metaphase by disrupting mitotic spindle formation and anaphase by dielectrophoretic dislocation of intracellular constituents leading to apoptosis. In addition, TTF exerts directional forces on polar microtubules and interferes with the assembly of the normal mitotic spindle, resulting in abnormal spindle formation and subsequent mitotic arrest. TTF also causes a delay of chromosomes to the spindle fibers. Cells can die while in mitotic arrest; however, a more common outcome is progression to cell division. This can lead to the formation of either normal or abnormal aneuploid progeny. The formation of the tetraploid cells can occur either due to mitotic exit through slippage or during improper cell division. Abnormal daughter cells can die in the subsequent interphase, undergo a permanent arrest, or proliferate through additional mitosis with additional TTF applications.

currence, leading to its widespread adoption as a second-line therapy for recurrent GBM, despite the approval by the FDA for treating recurrent GBM based on these outcomes, the effects of BEV are temporary for most patients, with malignant gliomas progressing after a median period of 3–5 months. Overall survival typically ranges around 3–4 months after progression on BEV **(33)**.

Major advances in radiotherapy

Radiotherapy has been a cornerstone in glioblastoma treatment, enhancing local control and survival. Standard practice involves delivering 60 Gy in 2-Gy fractions over 6 weeks after surgery, combined with temozolomide **(35)**. Alternative dose schedules, including fractionated doses exceeding 60 Gy, have been explored without evident advantages. However, caution is warranted due to the risk of radiation necrosis, influenced by brain volume irradiated and doses to critical structures **(2)**.

Hypofractionation in high-grade gliomas

Due to suitability concerns for conventional long-course radiation specially in many elderly patients, alternative approaches have been explored. Hypofractionated radiotherapy, delivering a biologically equivalent dose of 40 Gy in 2.67-Gy fractions over 3 weeks, has shown comparable survival outcomes **(36)**. Additionally, combining hypofractionated radiotherapy with concurrent and adjuvant TMZ has significantly demonstrated enhanced overall survival compared to hypofractionated radiotherapy alone (9,3 *vs*. 7,6 months; HR, 0,67; 95% CI, 0,56-0,80) **(2,37)**. Hypofractionated stereotactic radiotherapy may carry a lower radionecrosis risk compared to stereotactic radiosurgery (SRS) **(38)**, but direct comparisons are lacking and there is no standardized approach for the dose fractionation regimen, target volume, or choice of stereotactic system.

Proton therapy

Proton therapy (PRT) is an advanced radiation technique aimed at minimizing radiation-induced late effects. It holds significant promise as the most precise form of radiotherapy, enabling reductions in low and intermediate radiation doses to surrounding normal tissue outside the target volume **(39)**. This is achievable due to the distinctive dose-deposition pattern of a proton beam, characterized by a reduced entrance dose and minimal to no exit dose compared to conventional photon irradiation, forming a Bragg peak **(40)**. The precision of placing the Bragg peak anywhere in the patient is facilitated by modulating proton energy, allowing for the creation of a spread-out Bragg peak with multiple shifted and weighted Bragg peaks **(39)**. Currently, four ongoing randomized controlled trials compare PBT to X-ray therapy for malignant gliomas, with limited reported retrospective studies in individual institutions. In a recent study that analyzed treatment outcomes across multiple centers in Japan, Mori *et al*., found that for GBM, the outcomes of PBT were estimated to be equivalent to historical data of photon therapy **(41)**. In another study, Matsuda et al., found that high-dose PRT offers substantial survival advantages over conventional radiation therapy for patients with newly diagnosed GBM; while radiation necrosis remains a concern, incorporating BEV into the treatment strategy is anticipated to address this issue, and larger-scale prospective randomized studies are needed to validate the efficacy observed in the current study **(40)**.

Radiosurgery

Modern radiation techniques enable precise, high-dose radiation delivery to irregularly-shaped targets, ensuring an effective dose while minimizing toxicity. This radiation can be administered as SRS in a single fraction or as fractionated stereotactic radiosurgery (FSRS) in multiple fractions **(33)**. The popularity of radiosurgery for GBM waned after RTOG 93–05 demonstrated no additional benefit when used as a boost during initial radiation therapy **(42)**. Despite retrospective studies exploring SRS in treating recurrent high-grade glial tumors, there is a scarcity of prospective or randomized data **(33,43)**.

Nonetheless, Torcuator *et al*., have demonstrated the effectiveness and safety of combining FSRS with BEV **(44)**. They then conducted a prospective randomized trial to compare FSRS combined with BEV-based chemotherapy against BEV-based chemotherapy alone for recurrent BEV-resistant malignant glioma following second-line chemotherapy and determined that FSRS stands as

a secure and efficacious treatment alternative for patients with recurrent malignant glioma resistant to BEV **(42)**.

Immunotherapy in glioblastoma

Immunotherapy's effectiveness in cancer treatment relies on preexisting anti-tumor immunity **(45)**. GBM is known to induce local and systemic immunosuppression, posing a challenge for immune-modulating therapies; GBM cells evade immune surveillance by releasing immunosuppressive soluble mediators, including transforming growth factor β (TGF-β), interleukin 10 (IL-10), and prostaglandin E2 (PGE-2) **(46)**. Moreover, growing evidence underscores the crucial involvement of Immunosuppressive monocytes, including MDSCs, and tumor-derived extracellular vesicles (EVs) play a pivotal role in GBM-induced immunosuppression. EVs, carrying GBM-derived factors, induce the conversion of monocytes to an immunosuppressive phenotype and directly inhibit T-cell activation, offering potential insights for immunotherapy **(47,48)**.

As outlined in **Figure 5**, Oncolytic viruses (OVs) have become prominent in tumor treatment, especially for GBM, leveraging advantages such as localized tumor activity and limited metastasis **(46)**. OVs, weakly pathogenic viruses, selectively infect, replicate in, and induce apoptosis in cancer cells without harming normal cells **(49)**. Additionally, recent discussions focus on the potential of immunotherapy, particularly vaccine therapies, to combat and stabilize oncological conditions, with a significant emphasis on finding alternative therapies for GBM with a more positive prognosis **(46)**. Various vaccines based on peptides, DNA, cellular approaches, and mRNA have been developed for GBM treatment, targeting tumor antigens, and utilizing the immune response against the tumor **(50)**. Specifically, personalized neoantigen vaccines, leveraging tumor-specific antigens, have shown promise in altering the immune environment and increasing survival rates in GBM patients **(51)**. **Table 1** and **2** outline of the main modifications of the oncolytic viruses and include principal clinical trials.

Nanocarriers in High-Grade Gliomas

An emerging and promising treatment alternative for high grade gliomas involves drug delivery through nanotechnology **(52)**. The emergence of nanotechnology methods aids in comprehending biological processes at the nanoscale level, forming the foundation of the interdisciplinary field of nano-biotechnology that integrates biology, physics, and chemistry **(53)**. This approach has the potential to enhance drug delivery to brain tumors, facilitating improved permeability through the blood-brain barrier (BBB), and allowing specific targeting of tumor cell subtypes and processes within the tumor microenvironment, such as tumor stem cells and acidosis **(54)**. Drug delivery techniques to the brain encompass direct brain delivery, direct systemic delivery to the brain, and indirect systemic delivery **(55)**. First, nanostructures loaded with drugs may prove to be inefficient for intratumoral injections due to rapid metabolism or elimination and diffusion into surrounding locations like ventricles, subarachnoid space, cerebrospinal fluid, or blood **(56)**. Second, direct systemic delivery involves administering drug-loaded nanoparticles directly into the bloodstream through injection into the carotid artery, bypassing the rest of the systemic circulation to reach the brain. This less invasive technique causes minimal brain damage and yields enhanced outputs compared to other methods **(57)**. Third, intranasal drug delivery is an attractive technique for anti-GBM drugs, providing non-invasiveness, high drug bioavailability, and improved patient compliance **(58)**. However, challenges include poor transport, rapid degradation, and clearance of nanoparticles across the nasal epithelium, leading to concerns about drainage and swift clearance, resulting in lower retention time and permeability, calling for further research and development **(52,59)**.

Targeted Target Therapy

Alterations in EGFR, PDGFRA, PTEN, TP53, NF1, CDKN2A/B, and TERT promoter mutations are commonly found in primary glioblastoma, while the prevalence of IDH mutations is high in grades II and III astrocytomas, secondary

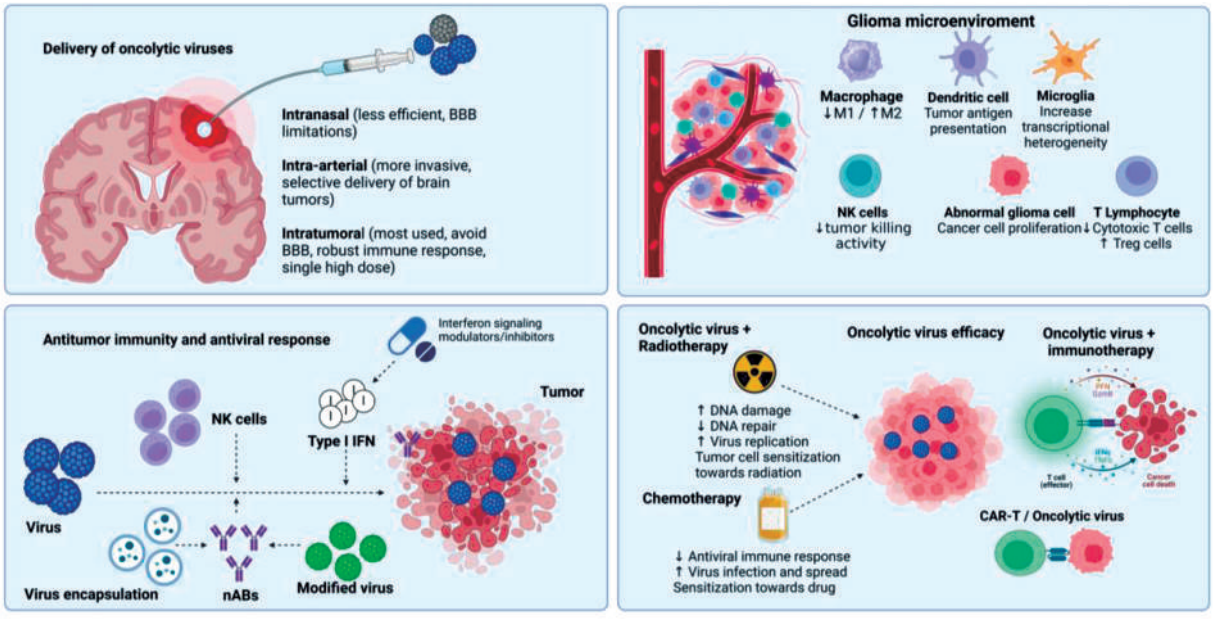


Figure 5. Challenges in treating malignant glioma with oncolytic virus. Delivery of oncolytic viruses (OVs). In oncolytic virus treatment of glioma, many delivery methods of OVs have been attempted and studied, including intratumoral, intravenous, intraarterial, and intranasal administration. While each method has benefits and shortcomings, intratumoral and intravenous administration have been the most studied. Some emerging technologies, such as convection-enhanced delivery (CED), endovascular selective intra-arterial (ESIA), and focused ultrasound-mediated intranasal delivery (FUSIN), can improve drug delivery efficiency. The balance of antitumor immunity and antiviral response. The effectiveness of OVs in treating tumors depends on the interaction between OVs and the immune system. The immune system blocks and clears OV mainly through nAbs, type I induce interferon (IFN), and NK cells. There are different strategies to overcome the challenge. OVs, combined with some interferon signaling modulators/inhibitors, can stimulate the immune system to exert an antitumor effect. For nAbs, OVs can be encapsulated in biomaterials (polymers, nanoparticles, liposomes, or copolymers) or loaded into carrier cells. Immunosuppressive tumor microenvironment. In the glioma tumor microenvironment, immunosuppressive cells such as M2 macrophages/microglia, Treg cells, and myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) are promoted and secreted immunosuppressive cytokines, However, immunoreactive cells like cytotoxic T cells, natural killer (NK) cells, and M1 macrophages are downregulated. OVs can be engineered to activate the immune system by inserting immunostimulatory molecules such as TAAs, chemokines, cytokines, and Bite.

glioblastoma, oligodendrogliomas, and oligoastrocytomas **(10)**. Survival benefit from surgical resection varies according to IDH1 genotype in glioblastomas, as better prognosis is observed in the IDH1 mutant subgroup following maximal surgical resection. Amplification of receptor kinases such as EGFR and PDGFRA (platelet-derived growth factor receptor alpha) are relevant to the prognosis of glioblastoma, and both may coexist in a tumor. Inhibition of both EGFR and PDGFR is essential for eliminating kinase pathway activity in glioblastomas with mixed cell types. Given the cytogenetic heterogeneity of glioblastoma, prognosis stratification should consider cytogenetic alterations involving chromosomes 7, 9, and 10, which are the most frequent alterations **(60-67)**. There is a considerable interest in next-generation sequencing-based technology as it allows comprehensive mapping of genetic alterations such as single nucleotide polymorphism (SNP), fusions, copy number variations and the epigenetic landscape of DNA methylation in brain tumors.

Virus Family	Name	Modification
Adenovirus	ONYX-015	E1B-55K (–)
	Delta-24	E1AΔ24
	DNX-2401	E1AΔ24; RGD-4C (+)
	DNX-2440	E1AΔ24; RGD-4C (+); OX40L (+)
	CRAd-S-pk7	Survivin promoter (+); poly-lysine (pk7) (+)
	ICOVIR-5	E2Fp (+); E1AΔ24; RGD-4C (+)
	ICOVIR-17	E2Fp (+); E1AΔ24; RGD-4C (+); PH20 (+)
	VCN-01	E2Fp (+); E1AΔ24; RGDK (+); PH20 (+)
Herpesvirus	Dlsptk	Tk (–)
	HSV-1716	759 bp deletion in each copy of the ICP34.5 gene
	G207	γ34.5 (–); LacZ gene (+); inactivation of ICP6
	G47Δ	γ34.5 (–); LacZ gene (+); inactivation of ICP6; ΔICP47 (–)
	rQNestin34.5	Nestin-1 promoter for expression of ICP34.5
	KNE	EGFR-retargeted
	FGE-4: T124	KEN; with miR-124 recognition site
	R-613	EGFRvIII-retargeted
	R-LM113	Nectin 1/HVEM-detargeted, hHER2-retargeted
	R-LM249	Nectin 1/HVEM-detargeted, hHER2-retargeted
	R-115	Nectin 1/HVEM detargeted, erbB2-retargeted; mIL-12 (+)
	G47Δ-mIL-12	G47Δ; mIL-12 (+)
	M002	γ34.5 (–); mIL-12 (+)
	oHSV-Flt3-L	γ34.5 (–); LacZ gene (+); inactivation of ICP6; Flt3-L (+)
	oHSV-TRAIL	γ34.5 (–); LacZ gene (+); inactivation of ICP6; TRAIL (+)
Poliovirus	PVSRIPO	Internal IRES is replaced by HRV2
Vaccinia virus	TG6002	J2R gene (–); I4L gene (–); FCU1 gene (+)
Measles virus	MV-Edm	Attenuated Edmonston strain
	MV-CEA	Carcinoembryonic antigen gene (+)
Retroviruses	Toca511	FCU1gene (+)
Newcastle disease virus	MTH-68/H	Moderately pathogenic (mesogenic) strain
	NDV-HUJ	Avirulent (lentogenic) strain
Reovirus	Reolysin	None
Parvovirus	ParvOryx	None
Zika virus	ZIKV	None

Vesicular stomatitis virus	VSV Δ51	Deletion of amino acid at the 51st position of its M protein
	RVSV (GP)	LCMV-GP replaces envelope GP
	VSV-EBOV	EBOV (GP) gene (+)
	GLESS-FAST-VSV	G protein less-fusion-associated small transmembrane-VSV
Myxoma virus	vMyx-M011L-KO	M011L (–)
	vMyx-IL15Rα-tdTr	IL15Rα-IL15 gene (+); tdTomato Red gene (+)
Seneca valley virus	SVV-001	None

Table 1. Main modifications of the oncolytic viruses.

Abbreviations: – deletion; + insertion. E1AΔ24, a deletion of 24 base pairs within the E1A region; E2Fp, E2F-responsive promoter; Flt3L, FMS-like tyrosine kinase three ligand; HRV2, human rhinovirus type 2; IRES, internal ribosome entry site; LCMV-GP, a glycoprotein of lymphocytic choriomeningitis virus; M011L, an antiapoptotic Bcl-2 homolog; OX40L, the immune costimulatory OX40 ligand; PH20, PH20: human sperm PH20 hyaluronidase; RGD-4C, arginyl-glycol-aspartic acid motif in the HI loop of the fiber; RGDK, RGDK in the putative heparin sulfate-glycosaminoglycans binding domain KKTK in the fiber shaft; TK, thymidine kinase gene; TRAIL, tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand.

Three subtypes-proneural, mesenchymal, and classical—have been identified based on gene expression and copy number changes. Key alterations specific to each subtype, such as NF1 in the mesenchymal subtype, EGFR in the classical subtype and platelet-derived growth factor receptor α (PDGFRA) in the proneural subtype, have provided clues to their cell-of-origin. The proneural subtype is enriched for the oligodendrocyte development gene signature. Therefore, this subtype may arise from a progenitor or neural stem cell in the oligodendrocyte lineage, such as PDGFRA-positive cells in the sub-ventricular zone, one of the main neurogenic regions in the adult brain. Bulk transcriptomics have enabled the prediction of intra-tumoral heterogeneity, allowing researchers to deconvolute an individual tumor to estimate the mixture of glioblastoma subtypes. This method also highlights any differences in cellular composition between the tumor core and the tumor periphery **(62-65)**. More recent studies have moved away from traditional bulk transcriptomic analysis to single cell RNA sequencing (scRNAseq) analyses, which allow the transcriptional characterization of thousands of individual cells from a single biological sample. This technology has been instrumental in redefining subtypes in the context of the normal brain. Recently, an scRNAseq study compared the human fetal brain with glioblastoma samples to define tumor subtypes using direct parallels with normal developmental cell states.36 These tumor cell states include neural progenitor cell-like (NPC-like), astrocyte-like (AC-like), oligodendrocytic precursor cell-like (OPC-like), each of which closely parallel normal cell states, and mesenchymal-like (MES-like), which has similarities to radial glia, but is more distantly associated with normal glial cells **(62,63)**. With the emergence of numerous therapeutic targets, this approach will be necessary for making treatment decisions and classification of brain tumors based on genetic information. **Figure 6** shows the main targeted therapies implemented for GBM.

NTRK (larotrectinib)

Larotrectinib, a pioneering and highly selective TRK inhibitor, is approved for treating TRK fu-

Virus	Clinical Trial Number	Phase	Patient Population	Median OS (Months)	Adverse Events
AdV-tk + GCV	N/A	I	Recurrent malignant glioma (9 GBM, 1 gliosarcoma, 3 AA)	16.8 (10.1–47.6)	Seizure, hemiparesis, thrombocytopenia, hyponatremia, confusion, lethargy
AdV-tk + VCV	NCT00589875	IIa	Malignant glioma (34 GBM, 2 AA/AO)	16.7	Fatigue, fever, headache, wound complication, seizure
AdV-tk + VCV	NCT00634231	I	Pediatric malignant glioma (6 GBM, 1 AA, 1 recurrent ependymoma)	15.9 (7.4–37.3)	Fever, fatigue, nausea/vomiting, hyponatremia
AdV-tk + VCV	NCT00751270	Ib	Malignant glioma (10 GBM, 2 AA)	10.9 (2.0–46.4)	Fever, wound complication, nausea/vomiting, transaminitis, hyponatremia, confusion, headache
AdV-tk + GCV	NCT00870181	II	Recurrent high-grade glioma (14 recurrent GBM, 8 AA/AO)	10.4 (2.1–54.9)	Nausea/vomiting, vasospasm, transaminitis
Ad-RTS-hIL-12 + VDX	NCT02026271	I	Recurrent/ progressive GBM or grade III malignant glioma (28 GBM, 3 astrocytoma)	12.7 (20 mg VDX arm)	Lymphopenia, transaminitis, thrombocytopenia, hyponatremia, CRS, headache, confusion, aseptic meningitis
Ad-RTS-hIL-12 + VDX + Nivolumab	NCT03636477	I	Recurrent or progressive GBM (21 patients enrolled)	9.8 (1–24)	Transaminitis, brain edema, cold-type headache, lymphopenia, CRS
Ad-RTS-hIL-12 + VDX	NCT03679754	I	Recurrent or progressive GBM (36 patients enrolled)	16.2 (unifocal, ≤20 mg dex, n = 20)	Not published
DNX-2401	NCT00805376	I	Recurrent malignant glioma (33 GBM, 2 AA, 2 gliosarcoma)	9.8 (2.3–57.9)	Headache, speech disorder, hemiparesis, convulsion, muscular weakness, visual field defect
DNX-2401	NCT01582516	I/II	Recurrent GBM (20 patients allotted)	-	-
DNX-2401 + TMZ	NCT01956734	I	First recurrent GBM (31 patients allotted)	-	-
DNX-2401 + IFN-□	NCT02197169	Ib	Recurrent GBM or gliosarcoma (27 GB)	OS 12 m of 33%, 18 m 22%	Fatigue, headache, seizures

DNX-2401 + Pembrolizumab	NCT02798406	II	Recurrent GBM or gliosarcoma (49 patients allotted)	-	-
DNX-2401	-	I	Recurrent GBM (19 patients treated)	4.2 (2.2–91.8)	Confusion, seizure, increased ICP, meningitis, hydrocephalus
MSC loaded with DNX-2401	NCT03896568	I	Recurrent HGG (36 patients allotted)	-	-
NSC loaded with CRAd-Survivin-pk7	NCT03072134	I	Newly diagnosed malignant glioma (11 GBM, 1 AA)	18.4	Meningitis, thromboembolic event, encephalopathy, cerebral edema, muscle weakness
NSC loaded with CRAd-Survivin-pk7	NCT05139056	I	Recurrent HGG (36 patients allotted)	-	-
M032-HSV-1	NCT02062827	I	Recurrent or progressive GBM, AA, or gliosarcoma (24 patients allotted)	-	-
M032-HSV-1 + Pembrolizumab	NCT05084430	I/II	Recurrent, progressive, or newly diagnosed GBM, AA, or gliosarcoma (28 patients allotted)	-	-
rQNestin34.5v.2 (CAN-3110)	NCT03152318	I	Recurrent malignant glioma (26 GBM, 1 AA, 3 AO)	13.25	Not published
G47Δ	UMIN000002661	I/II	Recurrent GBM (13 patients)	30.5 (3.2–143.9)	Headache, fever, vomiting, leukopenia, CN disorder, seizure
G47Δ	UMIN000015995	II	Residual or recurrent GBM (19 patients)	28.8 (4.2–65.3)	Fever, vomiting, nausea, lymphocytopenia, leukopenia
PVSRIPO	NCT01491893	I	Recurrent malignant glioma (61 GBM)	12.5 (3.1–70.4)	Fatigue, gait disturbance, confusion, dysphagia, headache, paresthesia, pyramidal tract syndrome, seizure
PVSRIPO	NCT02986178	II	Recurrent malignant glioma (122 patients allotted)	-	-
PVSRIPO	NCT03043391	Ib	Recurrent malignant glioma, pediatric (12 patients allotted)	-	-
PVSRIPO + pembrolizumab	NCT04479241	II	Recurrent GBM (30 patients allotted)	-	-

PVSRIPO	NCT04599647	Expanded access	N/A	-	-
Toca 511 + Toca FC	NCT01470794	I	Recurrent HGG (46 GBM, 6 AA, 4 other)	11.9	Rash, mucositis, facial swelling, hemorrhagic enteritis, colitis, nausea, vomiting, diarrhea
Toca 511 + Toca FC	NCT02414165	II/III	Recurrent GBM or AA (171 GBM, 30 AA)	11.1	Aphasia, hemiparesis, headache, seizure

Table 2. Implementation of clinical trials for oncolytic virus in gliomas.

sion-positive cancer in both adult and pediatric patients. It has shown swift and enduring responses, a high disease control rate, and a favorable safety profile across various tumor types, including both low- and high-grade gliomas **(60)**. However, the occurrence of neurotrophic tyrosine receptor kinase (NTRK) fusions in adult glioma or glioblastoma is exceptionally rare **(61)** . Given the scarcity of cases featuring NTRK fusion-positive primary CNS malignancies, information on the tropomyosin receptor kinase (TRK) inhibition in these patients is limited **(62)**. König *et al*., presented a case of unresectable high-grade glioma (HGG) with a previously unidentified NTRK3-ARHGEF7 gene fusion, demonstrating rapid clinical improvement and radiological response following treatment with larotrectinib **(62)**. In another recent study, Doz *et al*., illustrated larotrectinib's efficacy in TRK fusion-positive primary CNS tumors, irrespective of histology. This reaffirms its ability to penetrate the blood-brain barrier, as evidenced by the positive response observed in metastases from extracranial tumors to the CNS **(60)**.

FGFR (erdafitinib)

Erdafitinib, a kinase inhibitor, inhibits the abnormal FGFR protein, impeding the signaling that prompts tumor cell multiplication approved for the treatment of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma **(63)**. Administering erdafitinib aims to decelerate or reduce the growth of tumor cells in patients with these specific gliomas. Recently, an ongoing phase II trial assessing the efficacy of erdafitinib in managing recurrent or progressing HGG with FGFR-TACC gene fusion was preliminarily reported **(64)**. In this study, 37 patients received erdafitinib; in HGG (glioblastoma N = 25/83%, median age 54,5 years), 29 (97%) had FGFR fusions (FGFR3-TACC3); all (100%) underwent initial resection (if feasible) and received radiotherapy/chemotherapy per institution. Patients received two prior therapies (range 1-6; 37% with prior bevacizumab) and had an overall response rate (ORR) of 20% by Investigator review (95% CI 8-39). The median duration of response (mDOR) was not reached (median follow-up 18,0 months and the disease control rate (DCR) was 57% (95% CI 37-75). In contrast, in low-grade gliomas (LGG), 4 (57%) had FGFR1 mutation (all FGFR1-K656E), and 3 (43%) had FGFR fusion. The ORR in LGGs was 29% (95% CI 4-71), and the mTOR was not reached. In addition, the DCR was 71% (95% CI 29-96). In the global population, 17 HGG patients (57%) had TERT co-alterations, and 9 (30%) had PTEN deletions. The most common (≥40%) adverse events (AEs) were hyperphosphatemia, diarrhea, dry skin, and dry mouth, and 43% had severe adverse events (treatment-related, 16%)—additionally, 19% discontinued due to AEs **(64)**.

BRAF (trametinib/dabrafenib)

The identification of the BRAF V600E mutation in pediatric low-grade glioma has been linked to reduced responsiveness to conventional chemotherapy. Previous studies have indicated the

effectiveness of dabrafenib, both as a standalone treatment and in conjunction with trametinib, in recurrent pediatric low-grade glioma with BRAF V600 mutations **(65)**. On March 2023, the FDA granted approval for the combination of dabrafenib and trametinib to treat pediatric patients with LGG possessing a BRAFV600E mutation necessitating systemic therapy **(66)**. Consequently, additional assessment of this combination as an initial therapeutic approach is required. In a recent study, Bouffet et al., in pediatric patients with LGGs with BRAF V600 mutations, dabrafenib/trametinib resulted in significantly more responses, longer PFS, and a better safety profile than standard chemotherapy as first-line therapy **(65)**. In the ROAR trial, 45 patients (31 with glioblastoma) were enrolled in the HGG cohort, and 13 patients were enrolled in the LGG cohort. The treatment with dabrafenib/trametinib in the HGG cohort (median follow-up 12,7 months) provides an ORR

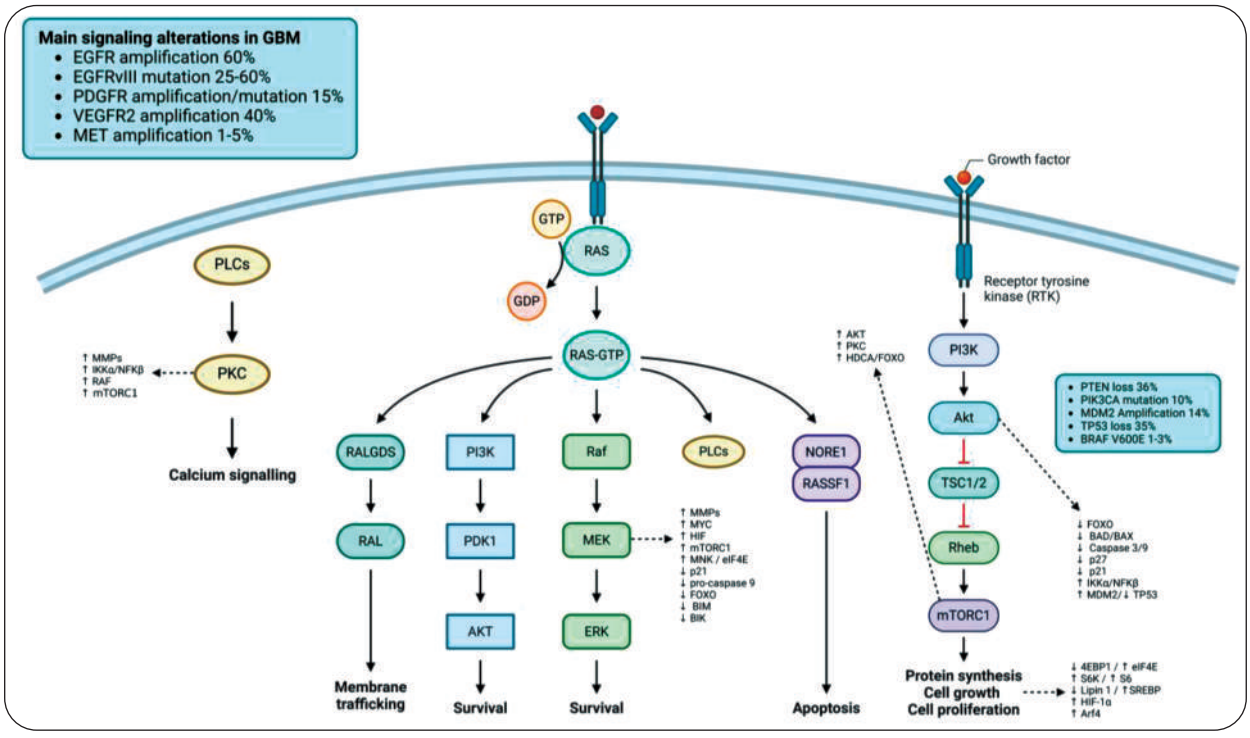


Figure 6. RTK signaling pathways in glioblastoma. RTKs have been identified as activating oncogenes that promote glioblastoma tumorigenesis, including epidermal growth factor receptor (EGFR), platelet derived growth factor receptor (PDGFR), vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR), fibroblast growth factor receptor (FGFR), and hepatocyte growth factor receptor (HGFR or c-Met). The main signaling cascades activated by any of the above RTKs include PI3K/AKT/mTOR and Ras/Raf/MEK/ERK. Activation of these cascades regulates proteins and transcription factors, such as HIF-1α, FOXO, and NFκβ, that promote cell and cycle progression, cell growth and survival, cell migration and invasion, and angiogenesis. Importantly, mTORC2 and PKC can act as overlapping relay signaling kinases. Independently mTORC2 and PKC can phosphorylate and regulate proteins required for tumorigenesis, however, they also play an important role in stimulating positive feedback loops within the PI3K/Akt/mTORC1 and Ras/Raf/MEK/ERK cascades. mTORC2 activates AKT, which can subsequently increase mTORC1 activity for promoting cell growth and metabolism. In addition, mTORC2 also activates PKC; downstream targets of PKC include mTORC1 and Raf, therefore, mTORC2 and PKC may dependently or independently contribute to sustained kinase signaling in glioblastoma cells. This crosstalk between pathways allows glioblastoma cells to easily overcome any blocks by targeted therapies, complicating our understanding of the clinical implications in glioblastoma treatment management and therapeutic resistance.

of 33% (95% CI 20–49), including three complete responses (CRs) and 12 partial responses (PRs). In the LGG cohort (median follow-up 32,2), 9 (69%; 95% CI 39–91) of 13 patients had an ORR by investigator assessment, including one CR, six PRs, and two minor responses. Grade 3 or worse adverse events were reported in 31 (53%) patients, the most common being fatigue (9%), decreased neutrophil count (9%), headache (5%), and neutropenia (5%) **(66)**.

IDH1/2 (vorasidenib/ivosidenib)

Vorasidenib and ivosidenib target mutant forms of isocitrate dehydrogenase (mIDH) and have demonstrated initial clinical efficacy against mIDH glioma **(67)**. In a perioperative phase 1 trial, Mellinghoff *et al*., assessed both agents to investigate their mechanism of action in recurrent LGG and to determine the preferred candidate for phase 3 trials concluding that both agents were well-tolerated with ongoing follow-up; they concluded that Vorasidenib and advanced to phase 3 **(68,69)**. Recently, the INDIGO trial showed that the use of vorasidenib in patients with mIDH grade 2 gliomas significantly reduced the risk of disease progression or death compared with a placebo **(69)**. Moreover, vorasidenib enabled patients to delay the time at which they needed to start radiotherapy and chemotherapy and hence the associated toxicities of these treatments. The likelihood of not receiving a subsequent treatment intervention at 24 months was 83,4% among patients who received vorasidenib compared to 27,0% among patients who received a placebo. Given the potential to address unmet needs in patients with low-grade gliomas, vorasidenib has been granted a fast-track designation by the U.S. Food and Drug Administration for treating patients with IDH-mutant disease. Among the 331 patients in the trial at the data cutoff, 52% had oligodendroglioma, and 48% had astrocytoma. The median time from patients' last surgery until randomization within INDIGO was 2,4 years. Median PFS by blinded independent radiology committee review dramatically favored the vorasidenib arm, reaching a median of 27,7 months with the targeted therapy versus 11.1 months with placebo (HR 0,39, 95% CI 0,27-0,56; P = 0,000000067). The PFS benefit of vorasidenib was consistent across all patient subgroups regardless of the time since the last surgery, the number of prior surgeries, or the presence or absence of co-deleted chromosome 1p/19q. The time to the subsequent intervention also heavily favored the vorasidenib arm, with a median duration that has not yet been reached with vorasidenib versus a duration of 17,8 months with placebo (HR 0,26, 95% CI 0,15-0,43; P = 0,000000019). Adverse events that occurred more frequently with vorasidenib than with placebo included increased transaminase levels and diarrhea. Additionally, vorasidenib appeared relatively well tolerated and had a manageable safety profile **(69)**. Despite the promising data of IDH1/2 inhibitors in low-grade gliomas, results in mIDH GBM are still evolving.

Conclusions

In recent years, technological advances have led to improved surgery for glial tumors, offering advances in surgical technique, diagnostic imaging, and surgical alternatives; In this way, it is possible to improve the functional results, the extent of resection and, consequently, the prognosis of these patients. This review underscores the transformative impact of recent technological and therapeutic advances on glioma diagnosis and treatment. The integration of precision medicine, innovative surgical techniques, and multimodal therapeutic strategies offers newfound hope for patients and clinicians alike, paving the way for a more optimistic future in the battle against glial tumors.

References

1. *Rong L, Li N, Zhang Z. Emerging therapies for glioblastoma: current state and future directions. J Exp Clin Cancer Res. 2022;41(1):142.*
2. *Tan AC, Ashley DM, López GY, Malinzak M, Friedman HS, Khasraw M. Management of glioblastoma: State of the art and future directions. CA Cancer J Clin. 2020;70(4):299–312.*
3. *Martínez-Ricarte F, Mayor R, Martínez-Sáez E, Rubio-Pérez C, Pineda E, Cordero E, et al. Molecular Diagnosis of Diffuse Gliomas through Sequencing of Cell-Free Circulating Tumor DNA from Cerebrospi-*

nal Fluid. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 2018;24(12):2812–9.

4. *Thenuwara G, Curtin J, Tian F. Advances in Diagnostic Tools and Therapeutic Approaches for Glio¬mas: A Comprehensive Review. Sensors. 2023;23(24):9842.*
5. *Berger TR, Wen PY, Lang-Orsini M, Chukwueke UN. World Health Organization 2021 Classification of Central Nervous System Tumors and Implications for Therapy for Adult-Type Gliomas: A Review. JAMA Oncol. 2022;8(10):1493–501.*
6. *Choi J, Kim SH, Ahn SS, Choi HJ, Yoon HI, Cho JH, et al. Extent of resection and molecular pathologic subtype are potent prognostic factors of adult WHO grade II glioma. Sci Rep. 2020;10(1):2086.*
7. *Cahill DP. Extent of Resection of Glioblastoma. Neurosurg Clin N Am. 2021;32(1):23–9.*
8. *Mamani R, Jacobo JA, Guinto-Nishimura GY, Hernández-Hernández A, Moreno-Jimenez S. Motor outcome after resective surgery for the central lobe gliomas. Surg Neurol Int. 2022;13:325.*
9. *Chambless LB, Kistka HM, Parker SL, Hassam-Malani L, McGirt MJ, Thompson RC. The relative value of postoperative versus preoperative Karnofsky Performance Scale scores as a predictor of survival after surgical resection of glioblastoma multiforme. J Neurooncol. 2015;121(2):359–64.*
10. *Lara-Velazquez M, Al-Kharboosh R, Jeanneret S, Vazquez-Ramos C, Mahato D, Tavanaiepour D, et al. Advances in Brain Tumor Surgery for Glioblastoma in Adults. Brain Sci. 2017;7(12):166.*
11. *Ius T, Sabatino G, Panciani PP, Fontanella MM, Rudà R, Castellano A, et al. Surgical management of Glioma Grade 4: technical update from the neuro-oncology section of the Italian Society of Neurosurgery (SINch®): a systematic review. J Neurooncol. 2023;162(2):267–93.*
12. *Young JS, Gogos AJ, Aabedi AA, Morshed RA, Pereira MP, Lashof-Regas S, et al. Resection of supplementary motor area gliomas: revisiting supplementary motor syndrome and the role of the frontal aslant tract. J Neurosurg. 2022;136(5):1278–84.*
13. *Sanai N, Mirzadeh Z, Berger MS. Functional outcome after language mapping for glioma resection. N Engl J Med. 2008;358(1):18–27.*
14. *Gerritsen JKW, Arends L, Klimek M, Dirven CMF, Vincent AJPE. Impact of intraoperative stimulation mapping on high-grade glioma surgery outcome: a meta-analysis. Acta Neurochir (Wien). 2019;161(1):99–107.*
15. *Uribe-Cardenas R, Giantini-Larsen AM, Garton A, Juthani RG, Schwartz TH. Innovations in the Diagnosis and Surgical Management of Low-Grade Gliomas. World Neurosurg. 2022;166:321–7.*
16. *Jiang S, Chai H, Tang Q. Advances in the intraoperative delineation of malignant glioma margin. Front Oncol. 2023;13:1114450.*
17. *Kiesel B, Freund J, Reichert D, Wadiura L, Erkkilae MT, Woehrer A, et al. 5-ALA in Suspected Low-Grade Gliomas: Current Role, Limitations, and New Approaches. Front Oncol. 2021;11:699301.*
18. *Jacobo JA, Avendaño J, Moreno-Jimenez S, Nuñez S, Mamani R. Basic Principles of Intraoperative Ultrasound Applied to Brain Tumor Surgery. Indian J Neurosurg. 2020;9(02):135–40.*
19. *Barbagallo GMV, Palmucci S, Visocchi M, Paratore S, Attinà G, Sortino G, et al. Portable Intraoperati¬ve Computed Tomography Scan in Image-Guided Surgery for Brain High-grade Gliomas: Analysis of Technical Feasibility and Impact on Extent of Tumor Resection. Oper Neurosurg Hagerstown Md. 2016;12(1):19–30.*
20. *Li P, Qian R, Niu C, Fu X. Impact of intraoperative MRI-guided resection on resection and survival in patient with gliomas: a meta-analysis. Curr Med Res Opin. 2017;33(4):621–30.*
21. *Hollon TC, Pandian B, Adapa AR, Urias E, Save AV, Khalsa SSS, et al. Near real-time intraoperative brain tumor diagnosis using stimulated Raman histology and deep neural networks. Nat Med. 2020;26(1):52–8.*
22. *Neidert MC, Bozinov O. Mass spectrometry-based intraoperative tissue identification in neurosurgery. World Neurosurg. 2013;80(6):683–4.*
23. *Pirro V, Alfaro CM, Jarmusch AK, Hattab EM, Cohen-Gadol AA, Cooks RG. Intraoperative assessment of tumor margins during glioma resection by desorption electrospray ionization-mass spectrometry. Proc Natl Acad Sci. 2017;114(26):6700–5.*
24. *Quadri SA, Waqas M, Khan I, Khan MA, Suriya SS, Farooqui M, et al. High-intensity focused ultrasound: past, present, and future in neurosurgery. Neurosurg Focus. 2018;44(2):E16.*
25. *Shah AH, Burks JD, Buttrick SS, Debs L, Ivan ME, Komotar RJ. Laser Interstitial Thermal Therapy as a Primary Treatment for Deep Inaccessible Gliomas. Neurosurgery. 2019;84(3):768–77.*
26. *Liu H, Qiu W, Sun T, Wang L, Du C, Hu Y, et al. Therapeutic strategies of glioblastoma (GBM): The current advances in the molecular targets and bioactive small molecule compounds. Acta Pharm Sin B. 2022;12(4):1781–804.*
27. *Angom RS, Nakka NMR, Bhattacharya S. Advances in Glioblastoma Therapy: An Update on Current Approaches. Brain Sci. 2023;13(11):1536.*
28. *Singh N, Miner A, Hennis L, Mittal S. Mechanisms of temozolomide resistance in glioblastoma - a comprehensive review. Cancer Drug Resist. 2021;4(1):17–43.*

29. *Herbener VJ, Burster T, Goreth A, Pruss M, von Bandemer H, Baisch T, et al. Considering the Experimental use of Temozolomide in Glioblastoma Research. Biomedicines. 2020;8(6):151.*

30. *Arora A, Somasundaram K. Glioblastoma vs temozolomide: can the red queen race be won? Cancer Biol Ther. 2019;20(8):1083–90.*

31. *Fu M, Zhou Z, Huang X, Chen Z, Zhang L, Zhang J, et al. Use of Bevacizumab in recurrent glioblastoma: a scoping review and evidence map. BMC Cancer. 2023;23(1):544.*

32. *Morris SAL, Zhu P, Rao M, Martir M, Zhu JJ, Hsu S, et al. Gamma Knife Stereotactic Radiosurgery in Combination with Bevacizumab for Recurrent Glioblastoma. World Neurosurg. 2019;127:e523–33.*

33. *Bergman D, Modh A, Schultz L, Snyder J, Mikkelsen T, Shah M, et al. Randomized prospective trial of fractionated stereotactic radiosurgery with chemotherapy versus chemotherapy alone for bevacizumab-resistant high-grade glioma. J Neurooncol. 2020;148(2):353–61.*

34. *Azoulay M, Santos F, Shenouda G, Petrecca K, Oweida A, Guiot MC, et al. Benefit of re-operation and salvage therapies for recurrent glioblastoma multiforme: results from a single institution. J Neurooncol. 2017;132(3):419–26.*

35. *Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med. 2005;352(10):987–96.*

36. *Roa W, Brasher PMA, Bauman G, Anthes M, Bruera E, Chan A, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2004;22(9):1583–8.*

37. *Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, Brandes AA, Menten J, Phillips C, et al. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. N Engl J Med. 2017;376(11):1027–37.*

38. *Fogh SE, Andrews DW, Glass J, Curran W, Glass C, Champ C, et al. Hypofractionated stereotactic radiation therapy: an effective therapy for recurrent high-grade gliomas. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2010;28(18):3048–53.*

39. *Chambrelant I, Eber J, Antoni D, Burckel H, Noël G, Auvergne R. Proton Therapy and Gliomas: A Systematic Review. Radiation. 2021;1(3):218–33.*

40. *Matsuda M, Mizumoto M, Kohzuki H, Sugii N, Sakurai H, Ishikawa E. High-dose proton beam therapy versus conventional fractionated radiation therapy for newly diagnosed glioblastoma: a propensity score matching analysis. Radiat Oncol. 2023;18(1):38.*

41. *Mori T, Mizumoto M, Maebayashi K, Nishioka K, Arakawa Y, Kurozumi K, et al. Proton beam therapy for gliomas: a multicenter prospective registry study from all proton beam facilities in Japan. J Radiat Res (Tokyo). 2023;64(Suppl 1):i59–68.*

42. *Souhami L, Seiferheld W, Brachman D, Podgorsak EB, Werner-Wasik M, Lustig R, et al. Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme: Report of Radiation Therapy Oncology Group 93-05 protocol. Int J Radiat Oncol. 2004;60(3):853–60.*

43. *Imber BS, Kanungo I, Braunstein S, Barani IJ, Fogh SE, Nakamura JL, et al. Indications and Efficacy of Gamma Knife Stereotactic Radiosurgery for Recurrent Glioblastoma: 2 Decades of Institutional Experience. Neurosurgery. 2017;80(1):129.*

44. *Torcuator RG, Thind R, Patel M, Mohan YS, Anderson J, Doyle T, et al. The role of salvage reirradiation for malignant gliomas that progress on bevacizumab. J Neurooncol. 2010;97(3):401–7.*

45. *Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. Nat Rev Immunol. 2020;20(11):651– 68.*

46. *Rocha Pinheiro SL, Lemos FFB, Marques HS, Silva Luz M, de Oliveira Silva LG, Faria Souza Mendes dos Santos C, et al. Immunotherapy in glioblastoma treatment: Current state and future prospects. World J Clin Oncol. 2023;14(4):138–59.*

47. *Himes BT, Geiger PA, Ayasoufi K, Bhargav AG, Brown DA, Parney IF. Immunosuppression in Glioblastoma: Current Understanding and Therapeutic Implications. Front Oncol. 2021;11:770561.*

48. *Ricklefs FL, Alayo Q, Krenzlin H, Mahmoud AB, Speranza MC, Nakashima H, et al. Immune evasion mediated by PD-L1 on glioblastoma-derived extracellular vesicles. Sci Adv. 2018;4(3):eaar2766.*

49. *Mahmoud AB, Ajina R, Aref S, Darwish M, Alsayb M, Taher M, et al. Advances in immunotherapy for glioblastoma multiforme. Front Immunol. 2022;13:944452.*

50. *Apavaloaei A, Hardy MP, Thibault P, Perreault C. The Origin and Immune Recognition of Tumor-Specific Antigens. Cancers. 2020;12(9):2607.*

51. *Majc B, Novak M, Kopitar-Jerala N, Jewett A, Breznik B. Immunotherapy of Glioblastoma: Current Strategies and Challenges in Tumor Model Development. Cells. 2021;10(2):265.*

52. *Thuy MNT, Kam JKT, Lee GCY, Tao PL, Ling DQ, Cheng M, et al. A novel literature-based approach to identify genetic and molecular predictors of survival in glioblastoma multiforme: Analysis of 14,678 patients using systematic review and meta-analytical tools. J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas. 2015;22(5):785–99.*

53. *Ozdemir-Kaynak E, Qutub AA, Yesil-Celiktas O. Advances in Glioblastoma Multiforme Treatment: New Models for Nanoparticle Therapy. Front Physiol [Internet]. 2018 [consultado 2 febrero de 2024]. Disponible en: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/ fphys.2018.00170*

54. *Hanada S, Fujioka K, Inoue Y, Kanaya F, Manome Y, Yamamoto K. Cell-based in vitro blood-brain barrier model can rapidly evaluate nanoparticles' brain permeability in association with particle size and surface modification. Int J Mol Sci. 2014;15(2):1812– 25.*

55. *Trivedi S, Bhoyar V, Akojwar N, Belgamwar V. Transport of nanocarriers to brain for treatment of glioblastoma multiforme: Routes and challenges. Nano Trends. 2023;1:100005.*

56. *Young JS, Bernal G, Polster SP, Nunez L, Larsen GF, Mansour N, et al. Convection-Enhanced Delivery of Polymeric Nanoparticles Encapsulating Chemotherapy in Canines with Spontaneous Supratentorial Tumors. World Neurosurg. 2018;117:e698–704.*

57. *Laine AL, Huynh NT, Clavreul A, Balzeau J, Béjaud J, Vessieres A, et al. Brain tumour targeting strategies via coated ferrociphenol lipid nanocapsules. Eur J Pharm Biopharm. 2012;81(3):690–3.*

58. Belgamwar VS, Bhoyar VT, Trivedi S, Pardeshi CV. Chapter 23 - Quantitative and qualitative analysis of direct nose-to-brain drug delivery. In: Pardeshi CV, Souto EB, editors. Direct Nose-to-Brain Drug Delivery [Internet]. Academic Press; 2021 [consultado 2 febrero 2024]. p. 459–81.Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128225226000278

59. *Upadhaya PG, Pulakkat S, Patravale VB. Nose-to-brain delivery: exploring newer domains for glioblastoma multiforme management. Drug Deliv Transl Res. 2020;10(4):1044–56.*

60. *Doz F, van Tilburg CM, Geoerger B, Højgaard M, Øra I, Boni V, et al. Efficacy and safety of larotrectinib in TRK fusion-positive primary central nervous system tumors. Neuro-Oncol. 2022;24(6):997–1007.*

61. *Frattini V, Trifonov V, Chan JM, Castano A, Lia M, Abate F, et al. The integrated landscape of driver genomic alterations in glioblastoma. Nat Genet. 2013;45(10):1141–9.*

62. *König D, Hench J, Frank S, Dima L, Bratic Hench I, Läubli H. Larotrectinib Response in NTRK3 Fusion-Driven Diffuse High-Grade Glioma. Pharmacology. 2022;107(7–8):433–7.*

63. *Loriot Y, Schuler MH, Iyer G, Witt O, Doi T, Qin S, et al. Tumor agnostic efficacy and safety of erdafitinib in patients (pts) with advanced solid tumors with prespecified fibroblast growth factor receptor alterations (FGFRalt) in RAGNAR: Interim analysis (IA) results. J Clin Oncol. 2022;40(16_suppl):3007–3007.*

64. *National Cancer Institute (NCI). A Phase 2 Study of Erdafitinib in Patients With Recurrent or Progressive IDH-Wild Type Glioma With an FGFR-TACC Gene Fusion [Internet]. clinicaltrials.gov; 2024 Jan [consultado 31 diciembre 2023]. Report No.: NCT05859334. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05859334*

65. *Bouffet E, Hansford JR, Garrè ML, Hara J, Plant-Fox A, Aerts I, et al. Dabrafenib plus Trametinib in Pediatric Glioma with BRAF V600 Mutations. N Engl J Med. 2023;389(12):1108–20.*

66. *Barbato MI, Nashed J, Bradford D, Ren Y, Khasar S, Miller CP, et al. FDA Approval Summary: Dabrafenib in Combination with Trametinib for BRAFV600E Mutation-Positive Low-Grade Glioma. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 2024;30(2):263–8.*

67. *Mellinghoff IK, Penas-Prado M, Peters KB, Burris HA, Maher EA, Janku F, et al. Vorasidenib, a Dual Inhibitor of Mutant IDH1/2, in Recurrent or Progressive Glioma; Results of a First-in-Human Phase I Trial. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 2021;27(16):4491–9.*

68. *Mellinghoff IK, Lu M, Wen PY, Taylor JW, Maher EA, Arrillaga-Romany I, et al. Vorasidenib and ivosidenib in IDH1-mutant low-grade glioma: a randomized, perioperative phase 1 trial. Nat Med. 2023;29(3):615–22.*

69. *Mellinghoff IK, van den Bent MJ, Blumenthal DT, Touat M, Peters KB, Clarke J, et al. Vorasidenib in IDH1- or IDH2-Mutant Low-Grade Glioma. N Engl J Med. 2023;389(7):589–601.*

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Avances en el tratamiento de cáncer de ovario, cérvix y endometrio

Ovarian, cervical, and endometrial cancer treatment advances

Marc E. Pierre[1], Abraham Hernández[2], David Viveros-Carreño[1], Claudia C. Cruz[1], María A. Bravo[1], Carlos Vargas[3]

1. Unidad Funcional Clínica Ginecología Oncológica, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento (CTIC), Bogotá, Colombia.
2. Centro Hospitalario Serena del Mar, Cartagena, Colombia.
3. Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer (FICMAC), Bogotá, Colombia.

Resumen

Las neoplasias ginecológicas han experimentado un cambio significativo en su tratamiento en la última década, principalmente debido al perfilamiento molecular de los tumores. Este enfoque permite un tratamiento personalizado, con el impacto secundario en los desenlaces oncológicos para las pacientes. La identificación de las alteraciones de las vías de reparación del ácido desoxirribonucleico (ADN), principalmente los genes BRCA 1 y 2, como factor pronóstico y predictivo de respuesta, representa quizá el avance más importante en los carcinomas epiteliales de ovario, con el posterior surgimiento de terapia dirigida con inhibidores de a poli (ADP-ribosa)-polimerasa (PARPi). La inmunoterapia en primera línea ha mejorado la supervivencia global de los pacientes con cáncer de cérvix, y finalmente la clasificación molecular en 4 grupos de riesgo ha modificado el abordaje terapéutico del cáncer de endometrio. A continuación, revisaremos los avances más importantes en el tratamiento no quirúrgico de cáncer de ovario, cérvix y endometrio.

Recibido:
Enero 15, 2024

Aceptado:
Enero 18, 2024

Correspondencia:
pmarc@fctic.org.

DOI: 10.56050/01205498.2373

Palabras claves: Carcinoma Epitelial de Ovario; Neoplasias del Cuello Uterino; Neoplasias Endometriales; Medicina Molecular.

Abstract

Gynecological neoplasms have undergone significant changes in their therapeutic approach in the last decade, primarily due to molecular profiling of tumors. This approach has enabled personalized treatment, resulting in a secondary impact on oncological outcomes for patients. The identification of alterations in the DNA repair pathways, particularly the BRCA1 and BRCA2 genes, as prognostic and predictive factors of response, represents perhaps the most crucial advancement in epithelial ovarian carcinomas. Subsequently, targeted therapy with poly (ADP-ribose) polymerase (PARPi) inhibitors has emerged. First-line immunotherapy has improved overall survival for patients with cervical cancer. Furthermore, the molecular classification into four risk groups has modified the therapeutic approach for endometrial cancer. In this article, we will review the most significant advances in non-surgical management for ovarian, cervical, and endometrial cancer.

Keywords: Carcinoma; Ovarian Epithelial; Uterine Cervical Neoplasms; Endometrial Neoplasms; Molecular Medicine.

Introducción

Las neoplasias de ovario, endometrio y cuello uterino son las más frecuentes del aparato reproductor femenino. La incidencia de cáncer cervical, endometrial y ovario fue de 13,3, 8,7 y 6,6 por 100.000 mujeres/año respectivamente, según los datos de GLOBOCAN 2020 en Colombia **(1)**. Los principales tratamientos para estas neoplasias incluyen cirugía, quimioterapia y radioterapia. Durante la última década, se desarrollaron avances considerables en la comprensión de la biología y por ende el tratamiento de los cánceres ginecológicos. El descubrimiento de biomarcadores pronósticos y predictivos, el surgimiento de los inhibidores de la PARP, terapias antiangiogénicas y la inmunoterapia han logrado mejorar los desenlaces oncológicos. El objetivo de esta revisión es resumir las nuevas estrategias de manejo del cáncer de cuello uterino, el cáncer de endometrio y el cáncer epitelial de ovario.

Cáncer epitelial de ovario

El cáncer de ovario es la octava neoplasia más frecuente entre las mujeres a nivel mundial y en Colombia **(1)** y es el más letal de los cánceres ginecológicos con una supervivencia a 5 años de 47% **(2)**. Existen varios subtipos histológicos, pero los carcinomas epiteliales representan el 95% de todas las neoplasias **(3,4)**. La alta mortalidad del cáncer de ovario se explica por el diagnóstico tardío en 75-80% de los casos, principalmente por la falta de métodos de cribado efectivos y la ausencia de signos y síntomas de alarma específicos en etapa temprana. El abordaje terapéutico inicial consiste generalmente en cirugía sin enfermedad residual y quimioterapia a base de platinos/taxanos.

Históricamente, el 70% de las pacientes con cáncer de ovario avanzado experimentaban una recurrencia en los primeros 3 años post tratamiento, con una supervivencia global (SG) a los 5 años de solo 30% con la terapia estándar **(5,6)**. En la década pasada, la terapia antiangiogénica (bevacizumab), iniciando con quimioterapia y en mantenimiento, fue incorporada en el tratamiento con un impacto en la supervivencia libre de progresión (SLP) y en la supervivencia global en la enfermedad de alto riesgo **(7,8)**. Sin embargo, el avance más importante se produjo con la identificación de bio-

marcadores como factor pronóstico y predictores de respuesta al tratamiento con platino, como los genes encargados de la reparación del ácido desoxirribonucleico (ADN), vía recombinación homóloga (HR), como BRCA 1 y 2, y otros genes como RAD 51C, RAD 51D, BRIP1, ATM, PALB2, NBN y STK11 **(9-11)**. La HR es una forma de reparar rupturas de la doble cadena del ADN (DSB), que predomina en las fases S y G2 del ciclo celular, utilizando la cromátida hermana intacta como molde de reparación. Las células con el sistema de reparación por recombinación homóloga funcional realizan una reparación de alta fidelidad de las rupturas de la doble cadena del ADN, con mínima perdida de información genética. Si el sistema esta alterado (HRD), las rupturas se reparan usando métodos alternos propensos a errores, como la unión terminal no homóloga **(12)**, resultando en pequeñas inserciones o deleciones de ADN, variantes del número de copias o rearreglos cromosómicos a gran escala **(13,14)**. Según los datos de "The Cancer Genome Atlas" (TCGA), se estima que alrededor del 50% de los tumores de ovario serosos de alto grado son tumores HRD **(15)**. Entre el 11 y 18% de pacientes con cáncer epitelial de ovario tienen mutación BRCA germinal, y entre 6 y 7% tienen una mutación somática de BRCA **(16)**. Finalmente, un 11-15% adicional tiene un estado HRD vía silenciamiento epigenético de los genes BRCA **(15)**.

La determinación del estado HRD se puede realizar mediante la evaluación de la inestabilidad genómica como secuela de la reparación de baja fidelidad de DSB. Se identifica la cicatriz genómica por la pérdida de heterocigosidad (LOH), el disbalance alélico telomérico (TAI) y las transiciones de estado a gran escala (LST). De estas tres variables resulta un puntaje, y si es mayor a 42 se considera un estado HRD, si es menor de 42 se considera HRP **(17)**. La poli (adenosina difosfato-ribosa) polimerasa (PARP) es una enzima con funciones múltiples, como reconocimiento y reparación de rupturas de ADN monocatenario (SSB), y ruptura de doble cadena de ADN (DSB). El mecanismo de acción de los inhibidores de la PARP (PARPi) consiste en atrapar la enzima PARP en el sitio dañado de ADN, de esta forma evita la reparación de SSB, que se convierten en DSB durante la replicación del ADN. Los tumores HRD son sensibles a los PARPi mediante un fenómeno conocido como letalidad sintética, pues al reparar el DSB inducido por PARPi por vía alternas propensas a error, se conduce a la apoptosis celular **(18)**.

La práctica actual refina el abordaje y tiene en cuenta la histología, el estadio, la presencia o no de enfermedad residual después de la cirugía, y el perfil genómico, como factores individuales de cada paciente, todo aquello, acompañado de la incursión y aprobación en el arsenal terapéutico del cáncer epitelial de ovario, de 13 nuevos medicamentos en los últimos años.

Quimioterapia

Los primeros hitos en el tratamiento sistémico del carcinoma de ovario fueron la introducción del platino en 1976 **(19)**, la terapia combinada a base de cisplatino entre 1984 a 1986 y paclitaxel en 1993 **(5)**. Varios ensayos clínicos controlados han evaluado modificaciones en los esquemas de tratamiento como variación de la dosis, intensidad de dosis, esquemas con múltiples agentes, modo de administración (intravenoso, intraperitoneal) y, recientemente, la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica.

Antiangiogénicos (Bevacizumab)

Los estudios GOG 218 y ICON 7 evaluaron el papel de bevacizumab concurrente con quimioterapia y de mantenimiento en primera línea **(7,8)**. El desenlace primario de GOG 218 fue SLP, mientras el ICON 7 tuvo como desenlaces primarios SLP y SG. La dosis de bevacizumab fue de 7,5 mg/kg y duración de 12 meses en el ICON 7, y una dosis de 15mg/kg y duración de 15 meses en el GOG 218, Ambos estudios demostraron mejoría en la SLP, sugiriendo que el efecto es independiente de la dosis (7,5 mg/kg o 15 mg/kg). El subgrupo de alto riesgo (estadio III inoperable, enfermedad residual y estadio IV) mostró el mayor beneficio con bevacizumab. En este grupo de alto riesgo, se demostró una mejoría de 9,4 meses (30,3 vs 39,7 meses, HR

0,78 IC 95% 0,63-0,97 p=0,03) en la SG en ICON7 con la adición de bevacizumab y, de manera similar, el estudio GOG 218 demostró una mejoría de 10 meses (42,8 vs 32,6 meses, HR 0,75 IC 95% 0,59-0,95), de la SG con la adición de bevacizumab, en los pacientes con estadio IV. El estudio AGO-OVAR 17/BOOST/GINECO OV118/ENGOT Ov-15, comparó duración de 15 meses vs. 30 meses de la terapia con bevacizumab en 927 mujeres con cáncer epitelial de ovario en primera línea, sin diferencia en SLP entre los dos brazos con una mediana de SLP de 24,2 vs 26,0 meses (HR 0,99, IC 95% 0,85-1,15; p=0,90), y no hubo diferencia en SG entre los dos brazos (HR 1,04; IC 95% 0,87-1,23; p=0,68) **(20)**.

En el manejo de enfermedad recurrente, el estudio OCEANS que comparó carboplatino más gemcitabina vs. el mismo protocolo con bevacizumab concurrente y en mantenimiento hasta progresión o toxicidad, en recurrencia platino sensible, demostró una mejora significativa en la SLP con 12,4 meses en el brazo de bevacizumab vs 8,4 meses en el de placebo (HR 0,48 IC 95% 0,39-0,60 p<0,0001), sin beneficio en SG con 33,6 vs. 32,9 meses (HR 0,95 IC 95% 0,77-1,18 p=0,65) **(21)**. Este beneficio fue replicado en otros estudios como el estudio GOG 0213 con carboplatino y paclitaxel con o sin bevacizumab, en enfermedad recurrente platino sensible **(22)**, y el estudio AURELIA con bevacizumab adicionado a mono-quimioterapia elegida por el médico tratante en recurrencia resistente a platino. **(23)**. A pesar de las toxicidades relacionadas, en particular con respecto a la cicatrización tardía de la herida, hipertensión y riesgo de perforación intestinal o fístulas en caso de enfermedad intestinal extensa, el bevacizumab se ha convertido en un agente importante en el estándar de manejo de pacientes con cáncer de ovario en primera línea o en recurrencia, incluso en escenarios de pacientes que reciben bevacizumab post bevacizumab, como en los estudios GOG 0213 y MITO16B-MaNGO OV28-ENGOT OV17 **(24)** (**Tabla 1**).

Inhibidores PARP (PARPi)

La incorporación de los PARPi como terapia de mantenimiento representa, hasta el momento, el cambio más importante en el manejo de cáncer de ovario desde la introducción del tratamiento con quimioterapia. En el SOLO1, primer ensayo clínico controlado en incorporar un PARPi en tratamiento de primera línea, un total de 451 pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado BRCA 1 o 2 mutado, después de tratamiento primario, fue-

Referencias	Línea	Desenlace Primario	Supervivencia libre de progresión			Supervivencia Global			TRO (%)
			Mediana (mes)	HR	HR, (IC 95%)	Mediana (mes)	HR	HR, (IC 95%)	
GOG218 (7)	1ª Línea	SLP	10.3/14.1	0.770	0.681 – 0.870	39.3/39.7	0.885	0.750 – 1.040	NR/NR
ICON7 (8)	1ª Línea	SLP	17.5/19.9	0.930	0.830 – 1.050	58.6/58	0.990	0.850 – 1.140	48.0/67.0
OCEANS (21)	2ª Línea	SLP	8.4/12.4	0.484	0.388 – 0.605	32.9/33.6	0.952	0.771 – 1.176	57.4/78.5
AURELIA (23)	2ª Línea	SLP	3.4/6.7	0.480	0.380 – 0.600	13.3 – 16.6	0.850	0.660 – 1.080	12.6/30.9
GOG0213 (22)	2ª Línea	SG	10.4/13.8	0.614	0.522 – 0.722	37.3/42.2	0.827	0.683 – 1.005	NR/NR

HR, Hazard Ratio; IC, Intervalo de confianza; NR, no reportado; SG, supervivencia global; SLP, Supervivencia libre de progresión; TRO, Tasa de respuesta objetiva.

Tabla 1. Estudios aleatorizados controlados con resultados de eficacia del uso de Bevacizumab en cáncer epitelial de ovario.

ron aleatorizadas (2:1) a recibir mantenimiento con olaparib 300mg cada 12 horas vs. placebo por 2 años. La mediana de SLP para placebo fue 13,8 meses vs. 56 meses para olaparib (HR 0,33, IC 95% 0,25–0,43) **(25, 26)**.

PAOLA 1, un estudio fase III aleatorizado, después de quimioterapia con paclitaxel, carboplatino y bevacizumab al menos en los dos últimos ciclos, evaluó la adición de olaparib por 2 años al mantenimiento con bevacizumab por 15 meses. Es el primer estudio en combinar dos terapias blanco y usar un brazo de control activo con bevacizumab. La mediana de SLP fue incrementada en el brazo de olaparib más bevacizumab comparado con placebo más bevacizumab 22,1 vs. 16,6 meses (HR 0,59, IC 95 % 0,49–0,72, p<0,0001), y un análisis exploratorio mostró mayor SLP 37,2 vs. 21,7 meses a favor de los pacientes con mutación BRCA 1/ 2 (HR 0,31 IC 95% 0,20-0,47). La SLP fue de 37,2 vs. 17,7 meses, (HR 0,33, IC 95 % 0,25–0,45) en la cohorte HRD con BRCA mutado, y de 28,1 vs. 16,6 meses (HR 0,43, IC 95 % 0,28–0,66) en HRD/ BRCA no mutado, para olaparib + bevacizumab vs. bevacizumab + placebo respectivamente. No hubo mejoría en la SLP en el grupo HRP **(27)**.

El estudio PRIMA **(28)**, un ensayo fase III aleatorizado con 733 pacientes con cáncer epitelial de ovario de alto riesgo (estadio III con enfermedad residual o estadio IV), aleatorizó 2:1 después de quimioterapia, a recibir niraparib o placebo por 3 años. La SLP fue mayor en el brazo de niraparib en pacientes con HRD 21,9 meses vs. 10,4 meses (HR 0,43 IC 95 % 0,31–0,59, p<0,001), así como en la población general tratada con niraparib sin importar el biomarcador (HR 0,62, IC 95% 0,50-0,76), el beneficio, aunque menor en los pacientes HRP, también fue estadísticamente significativo (HR 0,68; IC 95% 0,49-0,94). Como resultado de estos tres estudios, actualmente las pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado reciben un PARPi como mantenimiento en primera línea.

En cuanto a los seguimientos a largo plazo, los datos actualizados de SOLO 1 a los 7 años, mostraron que el 67% de las pacientes tratadas en el brazo de olaparib estaban vivas vs. el 46,5% en el brazo placebo (HR 0,55, IC 95% 0,40–0,76, P=0,0004) **(29)**. En la actualidad, PAOLA 1 es el primero en mostrar un incremento estadísticamente significativo en SG a los 5 años, con SG de 73,2 vs. 53,8 meses en BRCA mutadas (HR 0,60 IC 95% 0,39-0,93) **(30)** y, el ensayo PRIMA, reconfirmó el beneficio en SLP de niraparib también en paciente con HRP 8,4 ms vs. 5,4, (HR 0,65, 95% IC 0,49-0,87) **(31)**.

Recientemente se presentaron los resultados de los estudios ATHENA-MONO y PRIME. El ATHENA-MONO, con rucaparib de mantenimiento en primera línea después de quimioterapia, ha demostrado beneficio, sin importar el estatus BRCA, HRD o el resultado quirúrgico **(32)**. Mientras tanto, el estudio PRIME, que se diferencia del estudio PRIMA por incluir solo población China, incluyendo pacientes de bajo riesgo, usa dosis individualizada de niraparib según peso y recuento plaquetario, y utiliza una prueba llamada BGI Kit, diferente al MyChoice de Myriad®, para informar el estatus HRD, confirmó el beneficio de niraparib vs. placebo en pacientes con diagnóstico de novo de cáncer epitelial de ovario avanzado, sin importar el estatus BRCA/HRD o enfermedad residual post quirúrgica, con mediana de SLP 24,8 vs. 8,3 meses, (HR 0,45, IC 95% 0,34-0,60, p <0,001) en la población por intención a tratar, la mediana de SLP no fue alcanzada vs. 10,8 meses (HR 0,40, IC 95% 0,23-0,68) y 19,3 vs. 8,3 meses (HR 0,48 IC 95% 0,34-0,67) en pacientes BRCA germinal mutado y no mutado respectivamente. Finalmente, la SLP fue de 24,8 vs. 8,3 meses (HR 0,44, IC 95% 0,32-0,61) y 16,5 vs. 8,3 meses (HR 0,27, IC 95% 0,10-0,72) en pacientes con cirugía optima y subóptima, respectivamente. La misma proporción de pacientes tratados con niraparib vs. placebo (6,7% vs. 5,4%) interrumpió el tratamiento debido a eventos adversos secundarios **(33)**.

La recomendación de primera línea para pacientes con mutación BRCA germinal o HRD/BRCA somático positivo es el uso de niraparib, olaparib o la combinación de olaparib y bevacizumab, y para aquellas pacientes con BRCA no mutado y HRD positivo, que hayan respondido al tratamiento con platino, se sugiere el uso de niraparib. Para aquellas pacientes que no han respondido al platino (KELIM score < 1), se recomienda el uso de bevacizumab como monoterapia. Es importante destacar

que los inhibidores PARP tienen un mayor impacto en pacientes con mutación BRCA, seguidos por aquellos con HRD, y tienen un impacto menor en pacientes con HRP.

Inhibidores PARP en recurrencia

En el escenario de recurrencia platino sensible, también se ha demostrado el impacto de los PARPi. En el estudio NOVA **(34)**, 533 pacientes con cáncer epitelial de ovario en recaída platino-sensible, fueron aleatorizadas 2:1 a niraparib 300mg oral o placebo hasta progresión o toxicidad limitante. Todas las pacientes recibieron al menos dos líneas previas con platino. En total 203 pacientes eran BRCA mutado germinal y 350 sin mutación germinal de las cuales 17 eran BRCA mutado somático, y 115 HRD no BRCA. La SLP en la población BRCA mutado fue 21,0 vs. 5,5 meses a favor de niraparib, (HR 0,27, IC 95 % 0,173–0,410, p < 0,0001). Las HRD no BRCA germinal tuvieron SLP de 12,9 meses vs. 3,8 meses (HR 0,38, IC 95% 0,24–0,59). En las HRP y BRCA germinal negativo, el impacto en SLP fue menor, pero estadísticamente significativo en comparación con placebo 9,3 meses vs. 3,9 meses (HR 0,45 IC 95 % 0,34–0,61). Las HRD y BRCA mutado somático igual que los BRCA germinales, tuvieron una SLP más prolongada de 20,9 vs. 11,0 meses (HR 0,27, IC 95% 0,08-0,90 p= 0,02). Los resultados de SG a los 5,6 años, aunque demostraron un beneficio a favor de niraparib en BRCA mutado, 43,8 vs. 34,1meses (HR 0,66, IC 95% 0,44-0,99), no mostraron diferencia entre los BRCA negativos, 31,3 vs. 35,9 meses para niraparib y placebo respectivamente (HR 0,97, IC 95% 0,74-1,26). Los eventos adversos de grado 3 o 4 más comunes en el grupo de niraparib fueron: trombocitopenia (33,8 %), anemia (25,3 %) y neutropenia (19,6 %), que se manejaron con modificaciones de la dosis **(35)**.

El estudio aleatorizado fase III ARIEL 3 **(36)**, con rucaparib 600mg cada 12 horas vs. placebo de mantenimiento en 564 pacientes con recaída platino sensible, y en respuesta después de quimioterapia basada en platino, mostró una SLP en BRCA mutado de 16,6 meses en el brazo de rucaparib vs. 5,4 meses en el brazo de placebo (HR 0,23, IC 95% 0,16-0,34, p<0,0001). En pacientes BRCA no mutado, HRD positivo, una SLP de 13,6 meses vs. 5,4 meses a favor de rucaparib (HR 0,32, IC 95% 0,24-0,42, p<0,0001). Finalmente en la población por intención a tratar fue de 10,8 meses para rucaparib vs. 5,4 meses para placebo (HR 0,36, IC 95% 0,30-0,45, p<0,0001).

El estudio fase III SOLO2 **(37)** evaluó el efecto del olaparib en 295 pacientes con carcinoma de ovario recurrente sensible a platino y con mutación en BRCA1/2, Estas pacientes habían recibido al menos dos líneas previas de quimioterapia. Fueron asignadas al azar en una proporción de 2:1 para recibir olaparib 300 mg dos veces al día o placebo como terapia de mantenimiento, después de al menos cuatro ciclos de quimioterapia basada en platino. El mantenimiento con olaparib demostró una mejoría significativa en la SLP de 19,1 meses vs. 5,5 meses a favor de olaparib en comparación con placebo (HR 0,3, IC 95% 0,22-0,41). Aunque la diferencia en (SG) no alcanzó significancia estadística, se observó una tendencia favorable en el brazo de olaparib en comparación con placebo, con una mediana de SG de 51,7 meses vs. 38,8 meses (HR 0,74, IC 95% 0,54-1,00, p = 0,05). El evento adverso de grado ≥ 3 más común fue la anemia, con interrupciones de la dosis en el 50% de los pacientes vs. 19% con placebo, reducción de la dosis en el 28% vs. 3%, e interrupciones del tratamiento en el 17% vs. 3% **(38)**.

El estudio fase IIIb OPINION investigó el mantenimiento con olaparib en 279 pacientes con cáncer de ovario en recaída sensible a platino después de al menos dos líneas previas de tratamiento con platino y sin mutación en BRCA1/2, En la población general, la mediana de SLP fue de 9,2 meses (IC 95% 7,6-10,9). En el análisis de subgrupos según perfil molecular, se observaron diferencias en las medianas de SLP con 16,4 meses en pacientes con BRCA somático mutado, 11,1 meses en HRD positivo, incluyendo BRCA somático, 9,7 meses en pacientes con HRD positivo no BRCA y 7,3 meses en pacientes con HRP **(39)** **(Tabla 2)**.

Inmunoterapia

El desarrollo de la inmunoterapia en cáncer epitelial de ovario no ha tenido el éxito de los PARPi,

Referencias	Líneas	Características de los pacientes	Desenlace Primario	SLP		
				Meses	HR	HR, 95% IC
SOLO1 (26,26,29) Olaparib	1a Línea	FIGO III o IV (17%); BRCA mut-100%; PDS/IDS---63%/35%;R=0 cm ---76%	SLP	13.8/56	0.33	0.24 – 0.43
PRIMA (28,31) Niraparib	1a Línea	FIGO III o IV (35%); BRCA mut-30%; PDS/IDS---33%/67%;R=0 cm ---excluido	SLP	8.2/13.8	0.62	0.50 – 0.76
PRIME (33) Niraparib	1a Línea	FIGO III o IV (28%); BRCA mut-33%; PDS/IDS---53%/47%;R=0 cm ---75%	SLP	8.3/24	0.45	0.34 – 0.60
ATHENA MONO (32) Rucaparib	1a Línea	FIGO III o IV (24%); BRCA mut-22%; PDS/IDS---49%/51%;R=0 cm ---62%	SLP	9.2/20.2	0.52	0.40 – 0.68
SOLO2 (37,38) Olaparib	2ª Línea	Recaída platino-sensible FIGO III o IV, BRCA mut --- 79%	SLP	5.5/19.1	0.30	0.22 – 0.41
NOVA (34) Niraparib	>2ª Línea	Recaída platino-sensible FIGO III o IV, BRCA wt --- n=350	SLP	NR/NR	0.45	0.23 - 0.53
NOVA (35) Niraparib	>2ª Línea	Recaída platino-sensible FIGO III o IV, BRCA mut --- n=203 (100%)	SLP	NR/NR	0.27	0.13 - 0.44
ARIEL3 (36) Rucaparib	>2ª Línea	Recaída platino-sensible FIGO III o IV, BRCA mut --- 35%	SLP	5.4/10.8	0.36	0.30 - 0.45
PAOLA1 (27,30) Olaparib + Beva	1a Línea	BRCA mut 29% PDS/IDS FIGO III/IV 70/30%	SLP	22.9/16.6	0.63	0.53 - 0.74
SLP, supervivencia libre de progresión; SG, Supervivencia global; IC, intervalo de confianza; NR, No reportado.						

Tabla 2. Estudios aleatorizados controlados con resultados de eficacia de Inhibidores PARP en cáncer epitelial de ovario.

especialmente en primera línea. El JAVELIN Ovarian 100 fue un ensayo clínico controlado fase III, abierto, de tres brazos, paralelo y aleatorizado, en mujeres con cáncer epitelial de ovario, trompas de Falopio o peritoneal en estadio III-IV, después de cirugía primaria o intervalo. Las pacientes fueron asignados aleatoriamente (1:1:1) a recibir avelumab (anticuerpo monoclonal anti-PD-L1) en combinación con quimioterapia seguida de mantenimiento con avelumab, o quimioterapia seguida de mantenimiento con avelumab, vs. quimioterapia exclusiva. El estudio fue detenido después de un análisis interino al cruzar los límites de futilidad preespecificados para el análisis de supervivencia libre de progresión **(40)**. El IMagyno50, ensayo fase III, aleatorizado y doble enmascarado, comparó en ciclos de 3 semanas, atezolizumab 1200mg o placebo (día 1, ciclos 1-22), con paclitaxel más carboplatino (día 1, ciclos 1-6) más bevacizumab 15mg/kg (día 1, ciclos 1-22) en 1301 pacientes con cáncer epitelial de ovario estadio III-IV después de citorreducción primaria o candidatos a neoadyuvancia. El estudio no cumplió su objetivo de demostrar beneficio con atezolizumab, con una mediana de SLP de 19,5 vs. 18,4 meses con atezolizumab y placebo respectivamente (HR 0,92, IC 95 % 0,79 -1,07, p=0,28), en la población por intención a tratar, y en los pacientes con PD-L1 positivos de 20,8 vs. 18,5 meses respectivamente (HR 0,80, IC 95 % 0,65-0,99, p=0,038). Los resultados (inmaduros) de SG no mostraron

ningún beneficio significativo con atezolizumab frente a placebo **(41)**. Recientemente (ASCO 2023), se presentó el estudio DUO-O, el primer ensayo fase III con inmunoterapia que cumple su objetivo primario **(42)**. En este estudio 1130 pacientes con cáncer epitelial de ovario de alto grado, después de cirugía primaria o candidatos a neoadyuvancia y cirugía de intervalo, y según el estatus BRCA en tumor (tBRCA), fueron incluídas. Las 906 pacientes tBRCA negativo fueron aleatorizadas (1:1:1). El brazo A (378 pacientes) recibió quimioterapia (paclitaxel+carboplatino) + bevacizumab 15mg/kg + placebo durvalumab 1120mg cada 3 semanas (6 ciclos), seguido de bevacizumab mantenimiento (total 22 ciclos) + placebo durvalumab IV (total 24 meses) y placebo Olaparib (total 24 meses); el brazo B (374 pacientes) recibió quimioterapia + bevacizumab + durvalumab, seguidos de bevacizumab + durvalumab cada 3 semanas + olaparib placebo; el brazo C (378 pacientes) recibió quimioterapia + bevacizumab +durvalumab (6 ciclos), seguido de bevacizumab + durvalumab cada 3 semanas + olaparib 300mg cada 12 horas por 24 meses. Los pacientes tBRCAmut de cohorte abierta (total 150), recibieron quimioterapia + durvalumab, seguido de mantenimiento con durvalumab + olaparib (uso de bevacizumab opcional). En el análisis interino preespecificado (diciembre 2022), la mediana de SLP para el brazo C es de 37,3 meses frente al brazo A de 23,0 meses (HR 0,49, IC 95 % 0,34–0,69, p< 0,0001). Hay una mejoría numérica en la mediana de SLP para el brazo B frente al brazo A de 20,6 vs. 19,3 meses (población IIT), sin alcanzar significancia estadística (p=0,13), y será evaluado de nuevo en el análisis final. La toxicidad fue similar a lo reportado históricamente para cada agente del estudio. Finalmente, aunque el brazo control no fue el estándar (bevacizumab + olaparib), el DUO-O abre una línea terapéutica a explorar en el arsenal de tratamiento de cáncer de ovario en primera línea.

Cáncer de cérvix

El cáncer de cérvix es el cuarto cáncer más frecuente y la cuarta causa de muerte por cáncer en las mujeres. Según los datos de GLOBOCAN 2020, se diagnosticaron 604,127 casos en el mundo y 341,831 muertes por cáncer de cérvix, lo que representa el 7,7% de muerte por cáncer en mujeres **(1)**. En Colombia se diagnosticaron 4,742 nuevos casos en 2020, con una incidencia de 14,9 por cada 100,000 mujeres/año y una mortalidad ajustada de 7,4 por cada 100,000 mujeres/año. El tratamiento del cáncer de cuello uterino en estadios tempranos es la cirugía y adyuvancia según factores de riesgo en el resultado de patología. En estadios localmente avanzados, la quimioterapia con cisplatino semanal en concurrencia con radioterapia, es la piedra angular de la terapia definitiva **(43)**, y en estadios metastásicos al momento del diagnóstico el tratamiento sistémico con quimioterapia. La recurrencia después de tratamiento es un reto, particularmente en enfermedad voluminosa a la presentación.

Recurrencia/Metastásico

El estándar de tratamiento de cáncer de cuello uterino recurrente/metastásico en la última década es la quimioterapia con platino, paclitaxel más bevacizumab, con una mediana de SG de 17 meses **(44)**. En pacientes con progresión después de la primera línea, los desenlaces son muy pobres, con una tasa de respuesta global inferior al 20%, una mediana de SLP de 3,3 meses y SG de 6,7meses **(45)**. En este escenario adverso surge el desarrollo de la inmunoterapia. La expresión de PD-L1 en el cáncer de cérvix es un marcador fuerte de infección por el virus del papiloma humano (VPH), con una expresión de 19% a 88% en histología escamocelular y del 14% en adenocarcinoma **(46)**. La incursión de la inmunoterapia, primero en segunda línea y recientemente en primera línea, ha tenido un impacto en la evolución del tratamiento de cáncer de cérvix metastásico/recurrente. El estudio fase II KEYNOTE-158 con una cohorte de pacientes con cáncer de cuello uterino avanzado pretratado (94% escamocelular), recibieron pembrolizumab (anti-PD-1) durante 2 años. En el seguimiento a 36,9 meses, se demostró una tasa de respuesta global de 14,3% (IC 95 % 8,0%- 22,8%), observando respuesta solo en el subgrupo de PD-L1 positivo (CPS≥1) **(47)**. En el ensayo fase I/II CheckMate-358 con nivolumab por 24

meses (240mg cada 2 semanas), con una cohorte de 19 pacientes con cáncer cervical escamoso metastásico o recurrente después de hasta 2 líneas previas, se alcanzó una tasa de respuesta de 26% **(48)**. El estudio fase III EMPOWER-Cervical 1/ GOG-3061/ ENGOT-cx9, comparó cemiplimab 350mg cada 3 semanas con quimioterapia (pemetrexed, vinorelbine, gemcitabine, irinotecan, topotecan durante 96 semanas) en pacientes (77,8% escamocelular, 22,2% adenocarcinoma) en progresión después de doblete a base de platino, sin importar el estatus de PD-L1, Se reportó una SG en histología escamosa de 10,9 vs. 8,8 meses (HR 0,69, IC95% 0,56 – 0,85, p=0,0023) y en la población general de 11,7 vs. 8,5 meses a favor de cemiplimab (HR 0,65, IC 95% 0,54 - 0,79, p<0,001) **(49)**.

El escenario de combinación de inmunoterapia con quimioterapia se evaluó recientemente al demostrar que tanto los agentes platino como bevacizumab pueden modular el microambiente tumoral favoreciendo la sinergia con los anti-PD-1/ PD-L1 **(50)**. En el estudio MK-3475–826/KEYNOTE-826, un ensayo fase III aleatorizado, doble enmascarado, evaluando pembrolizumab vs. placebo 200mg cada 3 semanas, más quimioterapia (platino, paclitaxel por 6 ciclos) con o sin bevacizumab a discreción del investigador en 617 pacientes con enfermedad persistente, recurrente, o metastásica (72% carcinoma escamocelular, 28% adenocarcinoma/adenoescamoso). El 89% de las pacientes tenía tumores PDL-1 ≥1 %. La mediana de SLP fue de 10,5 vs. 8,2 meses (HR 0,58, IC 95% 0,47-0,71, p<0,0001), y la mediana de SG de 28,6 vs. 16,5 meses (HR 0,60, IC 95% 0,49-0,74, p<0,0001) para pembrolizumab y placebo respectivamente. La población general tuvo una mediana de SLP de 10,4 vs. 8,2 meses para pembrolizumab y placebo (HR 0,61, IC 95% 0,50-0,74, p<0,0001), y una SG de 26,4 vs. 16,8 meses a favor de pembrolizumab (HR 0,63, IC 95% 0,52-0,77, p<0,0001). Con respecto al perfil de toxicidad, el más común, grado 3 a 5 fue anemia (30,3% vs. 26,9%) y neutropenia (12,4% vs. 9,7%) para pembrolizumab vs. placebo respectivamente. Los eventos adversos de cualquier grado relacionados a la inmunoterapia fueron hipotiroidismo (19,2%), colitis (5,2%) y reacciones cutáneas (4,6%). El 5,2% en el brazo de pembrolizumab vs. 0,3% en el brazo placebo, interrumpió el tratamiento por reacciones adversas **(51)**. El beneficio en la SG de pembrolizumab agregado al estándar de tratamiento de primera línea fue consistente en todos los subgrupos, excepto en el subgrupo PD-L1 CPS <1 % (HR 1,00, IC 95% 0,53-1,89) **(Tabla 3)**.

Cáncer de endometrio

El cáncer de endometrio es el sexto cáncer más común en mujeres en el mundo, y en países desarrollados es la neoplasia de origen ginecológico más común. En el 2020 se diagnosticaron 417,367 casos nuevos y 97,370 muertes por cáncer de endometrio a nivel global. En Colombia se diagnosticaron 2,635 nuevos casos y 576 muertes por esta enfermedad en el mismo periodo **(1)**. Históricamente, el tratamiento del cáncer de endometrio en estadios tempranos es quirúrgico, seguido (según factores de riego) de observación o adyuvancia con radioterapia y/o quimioterapia. Con el fin de poder definir la técnica adecuada, secuencia y duración de estos tratamientos, se diseñaron clasificaciones pronósticas que permiten predecir la necesidad del tratamiento en función del riesgo de la recurrencia. La clasificación de Bokhman de 1983 divide los carcinomas endometriales en tipo I y II **(52)**. Sin embargo, la heterogeneidad en la evolución clínica de las mujeres clasificadas en un mismo grupo dentro de esta clasificación generó la necesidad de un nuevo sistema de clasificación. La llegada de las nuevas técnicas de secuenciación masiva ha permitido un mayor conocimiento de la biología molecular del cáncer de endometrio. Esto ha llevado a una reclasificación de las neoplasias endometriales basada no solo en sus características clínicas e histológicas, sino también en sus características moleculares.

En 2013 "The *Cancer Genome Atlas"* (TCGA) identificó cuatro subgrupos moleculares con diferentes pronósticos. El grupo POLE ultramutado, el grupo hipermutado, el grupo con número de copias bajo y el grupo con número de copias alto **(53)**. Posteriormente fue publicada la validación del *Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer: ProMisE*, una alternativa de fácil uso en la práctica clínica, en la cual homologaron los grupos definidos por el TGCA

Ensayo	Escenario de la Enfermedad	Esquema Terapéutico	Anticuerpo PD (L)-1 por IHQ	Punto de corte de expresión PD-(L)-1 %	% Pacientes PD-(L)-1 positivo	ORR, % (IC 95%)	Mediana SLP (m) (IC 95%)	Mediana SG (m) (IC 95%)
EMPOWER-Cervical 1 (49) Fase III Randomizado	PE Post-platino	Cemiplimab 350mg q3s máximo 96s Vs quimioterapia estándar	SP263	TPS 1%	38.9%	PD-L1+: 21.6% vs 5.8% OR 4.5 (1.85 a 10.98) PD-L1-: 13.6% vs 5.9% OR 2.74 (0.76 a 9.86)	Población Global: 2.8 m vs 2.9m: HR=0.75 (0.63 a 0.89; p<0.001)	PD-L1+: 12.2m vs 7.7 m HR=0.61 (0.45 a 0.83) PD-L1-: 10.8 m vs 7.0 m HR=0.65 (0.42 a 0.98)
KEY-NOTE-158 (47) Fase II basket	PE Post-platino	Pembrolizumab 200 mg q3s máximo 2 años	22C3	CPS 1%	83.7%	PD-L1+: 17.1% (9.7 a 27.0) PD-L1-: 0.0% (0.0 a 21.8)	Todos los participantes: 2.1 m (2.1 a 2.2)	Todos los participantes: 9.3 m (7.6 a 11.7
CheckMate-358 (48) Fase I/II	PE Primera Línea y post-platino	Nivolumab 240 mg q2s máximo 2 años	28-8	TPS 1%	58%	PD-L1+: 27% PD-L1-: 14%	Todos los participantes: 5.1 m (1.9 a 9.1)	Todos los participantes: 21.6 m (8.3 a 46.9)
		Nivo 3 mg/kg q2s+Ipi 1 mg/kg q6s máximo 2 años			56%	PD-L1+: 36% PD-L1-: 20%	Todos los participantes: 3.8 m (2.1 a 10.3)	Todos los participantes: 15.2 m (9.0 a 36.2)
		Nivo 1 mg/kg q2s+Ipi 3 mg/kg q3sx4 ciclos seguidos por Nivo 240 mg q2s máximo 2 años			47%	PD-L1+: 36% PD-L1-: 31%	Todos los participantes: 5.8 m (3.8 a 9.3)	Todos los participantes: 20.9 m (14.4 a 32.8)
KEYNOTE-826 (51) Fase III Randomizado	Primera Línea	TC+/-Beva +Pembrolizumab 200 mg q3s hasta 35 ciclos vs TC+/-Beva+placebo	22C3	CPS 1%	88.1%	ITT:65.9% (60.3 a 71.2) vs 50.8% (45.1 a 56.5) PDL1+: 68,1% (62.2 a73.6) vs 50.2% (44.1 a 56.2)	ITT: 10.4 m vs 8.2 m HR=0.65 (0.53 a 0.79; p<0.001) PD-L1+:10.4 m vs 8.2m; HR=0.62 (0.50 a 0.77; p<0.001)	ITT: 24.4 m vs 16.5 m HR=0.67 (0.54 a 0.84; p<0.001) PD-l1+: NR vs 16.3 m HR=0.64 (0.50 a 0.81; p<0.001)

CPS, combined positive score; IHQ, Inmunohistoquímica; Ipi, ipilimumab; ITT. Población intención de tratar; m, meses; NE, no estimable; Nivo, nivolumab; NR, No respuesta, ORR, tasa de respuesta global; SG, supervivencia global; PE, progresión de enfermedad; SLP, supervivencia libre de progresión; q, cada; TPS, tumor proportion score; vs, versus; s, semanas

Tabla 3. Estudios aleatorizados controlados con resultados de eficacia de Inmunoterapia en cáncer de cuello uterino.

a 4 grupos que pueden ser identificados mediante inmunohistoquímica (IHQ) y secuenciación del gen POLE. Estos grupos son: el grupo POLE ultramutado de buen pronóstico, homologado con el grupo ultramutado del TGCA. El grupo con alteración en el mecanismo de *mismatch repair* (dMMR) por medio de estudio de IHQ (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) con especial sensibilidad a los tratamientos de inmunoterapia, probablemente por su alta generación de neoantígenos tumorales, homologado al grupo hipermutado. El grupo sin alteraciones específicas, con alto nivel de receptores hormonales positivos y homologado al grupo de número de copias bajo y finalmente el grupo con alteración de P53 en la IHQ, que es un grupo de mal pronóstico y homologado al grupo con número de copias alto **(54)**. Existen casos con más de una alteración molecular (multiple clasificador), en los que el POLE o el déficit de *mismatch repair* (dMMR) predominan para fijar el pronóstico. Actualmente estos grupos moleculares permitan redefinir el tratamiento del cáncer de endometrio temprano, permitiendo desescalar el tratamiento en los grupos de buen pronóstico y diseñar estrategias más efectivas en los demás grupos. Los resultados de la iniciativa RAINBO *(Refining Adjuvant Treatment IN Endometrial Cancer Based On Molecular Features* NCT05255653*)* que está evaluando tratamientos diferenciales guiados por grupo molecular, ayudarán a establecer el nuevo estándar de manejo para estos tumores.

El tratamiento en estadios avanzados del cáncer de endometrio es la quimioterapia, y en casos con expresión de receptores hormonales, la terapia hormonal es una opción. Generalmente las pacientes con enfermedad avanzada extraabdominal no son candidatas a cirugía y el papel de la radioterapia se reserva para control de síntomas asociados a la enfermedad. Tradicionalmente la quimioterapia basada en platinos y taxanos, constituyó la primera línea en pacientes con cáncer de endometrio avanzado, irresecable, en recurrencia o progresión sin tratamiento previo, con un mejor perfil de seguridad en comparación a las antraciclinas **(55)**.

Recientemente, los estudios NRG-GY018 y RUBY donde se evaluó el uso de inmunoterapia en combinación con quimioterapia en escenario de enfermedad avanzada o recurrente, demostraron beneficio clínica y estadísticamente significativo superior a la quimioterapia, incursionando así la inmunoterapia en primera línea **(56,57)**. El estudio NRG-GY018 es un estudio de fase 3, aleatorizado, con doble enmascaramiento, controlado con placebo, que incluyó 816 pacientes con cáncer de endometrio estadios III o IVA con enfermedad medible o estadio IVB o recurrente. El estudio comparó pembrolizumab 200 miligramos intravenoso cada 3 semanas en combinación con carboplatino y paclitaxel por 6 ciclos seguido de pembrolizumab 400 miligramos intravenoso cada 6 semanas por 14 ciclos (aproximadamente 2 años) contra carboplatino y paclitaxel por 6 ciclos. Las pacientes fueron divididas en 2 grupos según la presencia o no de dMMR. El desenlace primario fue la SLP. En las pacientes con dMMR, el análisis a 12 meses demostró una mediana de SLP del 74% para el grupo de inmunoterapia vs. 38% en el grupo placebo (HR 0,30, IC 95% 0,19-0,48, p<0,001). En el grupo pMMR la mediana de SLP fue de 13 meses con inmunoterapia vs. 8,7 meses en el grupo placebo (HR .54, IC 95% 0,41-0,71, p<0,001). Los eventos adversos, aunque mayores en el brazo de pembrolizumab, fueron similares a los descritos previamente con estos tratamientos **(56)**.

Por su parte, el estudio RUBY de fase 3, aleatorizado y controlado con placebo, incluyó 494 pacientes, en este estudio se incluyeron estadios IIIC2 y IV independientemente de que tuvieran enfermedad medible, también estadios IIIA - IIIC1 con enfermedad medible, estadio IIIC1 con histologías desfavorables como carcinosarcomas, células claras, carcinomas serosos o tumores mixtos. Este estudio comparó el uso de Dostarlimab a dosis de 500 miligramos asociado a carboplatino y paclitaxel por 6 ciclos, seguido de Dostarlimab 1000 miligramos cada 6 semanas por 3 años contra carboplatino, paclitaxel y palcebo. El desenlace primario fue la SLP. En las pacientes con dMMR/MSI-H (24%) la SLP a 24 meses fue del 61,4% en el grupo de dostarlimab vs. 15,7% en el grupo placebo (HR 0,28, IC 95% 0,16-0,50, p<0,001). En la población general la SLP fue de 36,1% vs. 18,1% en el grupo placebo (HR 0,64, IC 95% 0,51- 0,80, p<0,001). La SG a 24 meses para el total de la población fue

de 71,3 % vs. 56% (HR 0,64, IC 95% 0,46 - 0,87). Los eventos adversos grado 3 más comunes fueron náuseas, alopecia y fatiga **(57)**.

Sin embargo, estos tratamientos aún no cuentan con aprobación, por lo que la mayoría de pacientes en la actualidad reciben una primera línea de tratamientos basado en platinos sin inmunoterapia. En este contexto, cobra especial relevancia la evaluación del dMMR. El subgrupo de pacientes con tumores con dMMR o con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H), son un grupo con una alta tasa de respuestas objetivas a la inmunoterapia y representan un aproximadamente un 15% de los casos **(58)**. Existe evidencia de estudios de fase II sobre la inmunoterapia en monoterapia en la segunda línea después de progresión a platinos, con tasas de respuesta objetiva entre 50 y 57,1% **(59)**.

Por otro lado, en los pacientes con cáncer de endometrio que no son dMMR/MSI-H, el tratamiento con inmunoterapia sola no parece tener utilidad. El estudio KEYNOTE 775 **(60)** comparó la eficacia y seguridad de pembrolizumab combinado con lenvatinib, un inhibidor de múltiples quinasas contra las quinasas VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3, versus la quimioterapia de elección del investigador. Después de primera línea la mediana de SLP para la población pMMR fue de 6,6 meses con pembrolizumab + lenvatinib vs. 3,8 meses con quimioterapia (HR 0,60, IC 95% 0,50-0,72, p<0,0001). Para el grupo total de pacientes la SLP fue de 7,2 vs. 3,8 meses (HR 0,56, IC 95% 0,47-0,66, p<0,0001). La SG fue de 17,4 meses para pacientes pMMR vs. 12,0 meses a favor de la combinación (HR 0,68, IC 95% 0,56-0,84, p<0,0001). Como efecto adverso, el 38% de los pacientes experimentaron hipertensión arterial grado 3, un 58% interrumpieron la dosis y un 30% descontinuaron el tratamiento por eventos adversos. Con estos resultados la combinación de pembrolizumab y lenvatinib surgió como nuevo estándar de tratamiento en pacientes pMMR, que progresan después de quimioterapia de primera línea.

Conclusión

Las nuevas terapias han impactado significativamente en los desenlaces en el cáncer epitelial de ovario debido a la inclusión de bevacizumab en primera línea y en recurrencia platino-sensible como en platino resistente y la incursión de los PARPi en recurrencia y en primera línea. En el cáncer cervical metastásico o en recurrencia, los estudios recientes con el uso de inmunoterpia han demostrado supervivencias globales superiores en la población general y en particular en la población PD-L1 positiva, lo que representa un avance sustancial en el manejo de esta enfermedad. En carcinoma epitelial de endometrio, la clasificación en cuatro grupos moleculares permite una terapia dirigida según el perfil molecular del tumor. La inmunoterapia sola en pacientes en recaída con MSI-H/MMRd, así como en combinación con lenvatinib para los pMMR/no MSI-H ha demostrado un beneficio en los desenlaces oncológicos y recientemente dos estudios de inmunoterapia en combinación con quimioterapia han demostrado una mejoría significativa en tratamiento de primera línea, que seguramente cambiarán el abordaje en enfermedad con perfil molecular especifico.

Referencias

1. *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.*
2. *Canadian Cancer Statistics Advisory Committee. [Internet] Canadian Cancer Statistics 2017. Toronto, ON: Canadian Cancer Society; 2018. [Consultado 23 octubre 2023]. Disponible en: cancer.ca/en/cancerinformation/cancer-101/canadiancancer-statistics-publication/?region= on#ixzz51GNbcorh Rm.*
3. *Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, Miller KD, Samimi G, Runowicz CD, et al. Ovarian cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin. 2018;68(4):284-296.*
4. *Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct disea¬ses with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. Virchows Arch. 2012;460(3):237-49.*
5. *McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. N Engl J Med. 1996;334(1):1-6.*
6. *du Bois A, Lück HJ, Meier W, Adams HP, Möbus V, Costa S, et al. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische*

Onkologie Ovarian Cancer Study Group. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/ paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. J Natl Cancer Inst. 2003;95(17):1320-9.

7. *Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. N Engl J Med. 2011;365(26):2484-96.*
8. *Tewari et al. Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer.J Clin Oncol 37, 2019;37(26): 2317–2328.*
9. *Lilyquist J, LaDuca H, Polley E, Davis BT, Shime¬lis H, Hu C, et al. Frequency of mutations in a large series of clinically ascertained ovarian cancer cases tested on multi-gene panels compared to reference controls. Gynecol Oncol. 2017;147(2):375-380*
10. *Kurian AW, Hughes E, Handorf EA, Gutin A, Allen B, Hartman AR, Hall MJ. Breast and Ovarian Cancer Penetrance Estimates Derived From Germline Multiple-Gene Sequencing Results in Women. JCO Precis Oncol. 2017;1:1-12.*
11. *Castéra L, Harter V, Muller E, Krieger S, Goardon N, Ricou A, et al. Landscape of pathogenic variations in a panel of 34 genes and cancer risk estimation from 5131 HBOC families. Genet Med. 2018;20(12):1677-1686.*
12. *Chang HHY, Pannunzio NR, Adachi N, Lieber MR. Non-homologous DNA end joining and alternative pathways to double-strand break repair. Nat Rev Mol Cell Biol. 2017;18(8):495-506.*
13. *Hastings PJ, Lupski JR, Rosenberg SM, Ira G. Mechanisms of change in gene copy number. Nat Rev Genet. 2009;10(8):551-64.*
14. *Ottaviani D, LeCain M, Sheer D. The role of microhomology in genomic structural variation. Trends Genet. 2014;30(3):85-94.*
15. *Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. Nature. 2011;474(7353):609-15.*
16. *Hennessy BT, Timms KM, Carey MS, Gutin A, Meyer LA, Flake DD 2nd, et al. Somatic mutations in BRCA1 and BRCA2 could expand the number of patients that benefit from poly (ADP ribose) polymerase inhibitors in ovarian cancer. J Clin Oncol. 2010;28(22):3570-6.*
17. *Watkins JA, Irshad S, Grigoriadis A, Tutt AN. Genomic scars as biomarkers of homologous recombination deficiency and drug response in breast and ovarian cancers. Breast Cancer Res. 2014;16(3):211.*
18. *Pommier Y, O'Connor MJ, de Bono J. Laying a trap to kill cancer cells: PARP inhibitors and their mechanisms of action. Sci Transl Med. 2016;8(362):362ps17.*
19. *Wiltshaw E, Kroner T. Phase II study of cis-dichlorodiammineplatinum(II) (NSC-119875) in advanced adenocarcinoma of the ovary. Cancer Treat Rep. 1976;60(1):55-60.*
20. *Pfisterer J, Joly F, Kristensen G, Rau J, Mahner S, Pautier P, el al. Optimal Treatment Duration of Bevacizumab as Front-Line Therapy for Advanced Ovarian Cancer: AGO-OVAR 17 BOOST/GINECO OV118/ ENGOT Ov-15 Open-Label Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol. 2023;41(4):893-902.*
21. *Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. J Clin Oncol. 2012;30(17):2039-45.*
22. *Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, Walker JL, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017;18(6):779-791.*
23. *Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. Bevacizumab com¬bined with chemotherapy for platinum-resistant re¬current ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2014;32(13):1302-8.*
24. *Pignata S, Lorusso D, Joly F, et al. Chemotherapy plus or minus bevacizumab for platinum-sensitive ovarian cancer patients recurring after a bevacizumab containing first line treatment: the randomized phase 3 trial MITO16B-MaNGO OV2B-ENGOT OV17 [abstract]. J Clin Oncol. 2018;36(15 suppl):5506.*
25. *Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2018;379(26):2495-2505.*
26. *Banerjee S, Moore KN, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, et al. 811MO Maintenance Olaparib for patients (pts) with newly diagnosed, advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA mutation (BRCAm): 5-year (y) follow-up (f/u) from SOLO1. Ann Oncol. 2020;31:S613. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.950*
27. *Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. PAOLA-1 Investigators. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2019;381(25):2416-2428*
28. *González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. PRIMA/*

ENGOT-OV26/GOG-3012 Investigators. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2019;381(25):2391- 2402.

29. *DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, et al. Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial. J Clin Oncol. 2023;41(3):609-617.*

30. *Ray-Coquard I, Leary A, Pignata S, Cropet C, González-Martín A, Marth C, et al. PAOLA-1/ENGOT-ov25 investigators. Olaparib plus bevacizumab first-line maintenance in ovarian cancer: final overall survival results from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. Ann Oncol. 2023;34(8):681-692.*

31. *Gonzalez Martin AJ, Pothuri B, Vergote IB, et al. 530P PRIMA/ ENGOT-OV26/GOG-3012 study: updated long-term pfs and safety. Ann Oncol. 2022;33: S789.*

32. *Monk BJ, Parkinson C, Lim MC, et al. A randomized, phase III trial to evaluate rucaparib monotherapy as maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer (ATHENA–MONO/ GOG-3020/ ENGOT-ov45). J Clin Oncol 2022;40:3952–64.*

33. *Li N, Zhu J, Yin R, Wang J, Pan L, Kong B, et al. Treatment With Niraparib Maintenance Therapy in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2023;13:e232283*

34. *Mirza, M.R.; Monk, B.J.; Herrstedt, J.; Oza, A.M.; Mahner, S.; Redondo, A. et al. Niraparib Mainte¬nance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ova¬rian Cancer. N. Engl. J. Med. 2016, 375, 2154–2164.*

35. *Matulonis U, Herrstedt J, Oza A, et al: Long-term safety and secondary efficacy endpoints in the ENGOT-OV16/NOVA phase III trial of niraparib in recurrent ovarian cancer. Gynecol Oncol 162(suppl 1): S24-S25, 2021.*

36. *Coleman, R.L.; Oza, A.M.; Lorusso, D.; Aghajanian, C.; Oaknin, A.; Dean, A.; Colombo, N.; Weberpals, J.I.; Clamp, A.; Scambia, G.; et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2017;390:1949–1961.*

37. *Pujade-Lauraine, E.; Ledermann, J.A.; Selle, F.; Gebski, V.; Penson, R.T.; Oza, A.M.; et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2 ENGOT-Ov21): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017;18:1274–1284.*

38. *Poveda A, Floquet A, Ledermann A, Asher R, Penson R, Oza A, et al. Final overall survival results from SOLO2/ENGOT-ov21:a Phase III trial assessing maintenance Olaparib in patients with platinum-sensitive,relapsed ovarian cancer and a BRCA mutation. Presented at ASCO 2020.*

39. *Poveda A, Lheureux S, Colombo N, Cibula D, Lindemann K, Weberpals J, Bjurberg M,et al. Olaparib maintenance monotherapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer patients without a germline BRCA1/BRCA2 mutation: OPINION primary analysis. Gynecol Oncol. 2022 Mar;164(3):498-504.*

40. *Monk BJ, Colombo N, Oza AM, Fujiwara K, Birrer MJ, Randall L, Poddubskaya EV, et al. Chemotherapy with or without avelumab followed by avelumab maintenance versus chemotherapy alone in patients with previously untreated epithelial ovarian cancer (JAVELIN Ovarian 100): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(9):1275-1289.*

41. *Moore KN, Bookman M, Sehouli J, Miller A, Anderson C, Scambia G, Myers T, et al.Atezolizumab, Bevacizumab, and Chemotherapy for Newly Diagnosed Stage III or IV Ovarian Cancer: Placebo- Controlled Randomized Phase III Trial (IMagyn050/ GOG 3015/ ENGOT-OV39). J Clin Oncol. 2021;39(17):1842-1855.*

42. *P. Harter, F. Trillsch A, Okamoto A, Reuss A, Kim JW, Rubio-Pérez MJ, et al, Durvalumab with paclitaxel/ carboplatin (PC) and bevacizumab (bev), followed by maintenance durvalumab, bev, and olaparib in patients (pts) with newly diagnosed advanced ovarian cancer (AOC) without a tumor BRCA1/2 mutation (non-tBRCAm): Results from the randomized, placebo (pbo)-controlled phase III DUO-O trial. ASCO 2023, Abstract LBA5506. J. Clin Oncol. 2023;17(Suppl):LBA5506-LBA5506*

43. *Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. N Engl J Med. 1999;340(15):1144-53.*

44. *Tewari KS, Sill MW, Penson RT, Huang H, Ramondetta L, Landrum LM, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). Lancet. 2017;390(10103):1654-1663.*

45. *Valdivia A, Grau-Béjar JF, García-Durán C, Oaknin A. Treatment strategies in cervical cancer: treatment of advanced disease. J Cancer Metastasis Treat 2022;8:35.*

46. *Otter SJ, Chatterjee J, Stewart AJ, Michael A. The role of biomarkers for the prediction of response to checkpoint immunotherapy and the rationale for the use of checkpoint immunotherapy in cervical cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2019;31(12):834–43.*

47. *Chung H, Delord J-P, Perets R, Italiano A, Shapira-Frommer R, Manzuk L, et al. Pembrolizumab*

treatment of advanced cervical cancer: updated results from the phase II KEYNOTE-158 study. Gyne¬cologic Oncology 2021;162: S27.

48. *Naumann RW, Hollebecque A, Meyer T, Devlin MJ, Oaknin A, Kerger J, et al. Safety and efficacy of nivolumab monotherapy in recurrent or metastatic cervical, vaginal, or vulvar carcinoma: results from the phase I/II CheckMate 358 trial. J Clin Oncol. 2019;37:2825–34.*

49. *Oaknin A, Monk BJ, Polastro L, de Melo C, Kim HS, et al. 519MO phase III EMPOWERcervical 1/GOG-3016/ENGOT-cx9 trial of cemiplimab in recurrent or metastatic (r/m) cervical cancer: long-term survival analysis. Ann Oncol. 2022;33: S781.*

50. *de Aguiar RB, de Moraes JZ. Exploring the immunological mechanisms underlying the anti-vascular endothelial growth factor activity in tumors. Front Immunol 2019;10:1023.*

51. *Monk BJ, Nicoletta C, et al. MK-3475–826/KEYNOTE-826 trial of Pembrolizumab + Chemotherapy versus Placebo + Chemotherapy for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer: Final Overall Survival Results of KEYNOTE-826. ASCO 2023, Abstract #5500.*

52. *Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. Gynecol Oncol. 1983 Feb;15(1):10-7.*

53. *Cancer Genome Atlas Research Network; Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. Nature. 2013;497(7447):67-73.*

54. *Kommoss S, McConechy MK, Kommoss F, Leung S, Bunz A, Magrill J, et al. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. Ann Oncol. 2018;29(5):1180-1188.*

55. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. [Internet]. Uterine Neoplasms. Version 1. [Consultado 30 julio 2023]. Disponible en: https//www. nccn. org/professionals/physician_gls/pdf/uterine. pdf.*

56. *Eskander, Ramez N.A Sill, Michael W.A Beffa, Lindsey, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. N Engl J Med. 2023;388(23):2159-2170.*

57. *Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM,Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. N Engl J Med. 2023;388(23):2145-2158.*

58. *Soumerai TE, Donoghue MTA, Bandlamudi C, Srinivasan P, Chang MT, Zamarin D, et al. Clinical utility of prospective molecular characterization in advanced endometrial cancer. Clinical Cancer Research. 2018;24(23).*

59. *Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, di Giacomo AM, de Jesus-Acosta A, Delord JP, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/ mismatch repair–deficient cancer: Results from the phase II KEYNOTE-158 study. J Clin Oncol. 2020;38(1):1-10.*

60. *Lenvatinib in Combination with Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants with Advanced Endometrial Cancer (MK-3475-775/ E7080-G000-309 Per Merck Standard Convention [KEYNOTE-775]) - Study Results - ClinicalTrials. gov [Internet]. [Consultado 27 noviembre 2023]. Disponible en: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/ show/results/ NCT03517449.*

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Enfermería oncológica disruptiva

Disruptive oncology nursing

Liliana Gutiérrez Babativa[1], Beatriz Andrea Prada Alvarez[2], Elvy Milena Parra Coronado[3], Cláudia Klumpp[4]

1. Instituto de Investigación y Educación, Centro de Tratamiento e Investigación Sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo CTIC / Grupo de investigación GIGA, Bogotá, Colombia.
2. Educación al Paciente y su Familia, Centro de Tratamiento e Investigación Sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo CTIC, Bogotá, Colombia.
3. Dirección de Cuidado, Centro de Tratamiento e Investigación Sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo CTIC, Bogotá, Colombia.
4. Enfermera Navegadora II, A. C. Camargo Cancer Center, São Paulo, Brasil.

Resumen

La enfermería oncológica disruptiva se erige como una innovación fundamental en la atención de pacientes con cáncer. Este enfoque revolucionario busca transformar la manera en que se aborda y trata la enfermedad, haciendo énfasis en la personalización de la atención, el empoderamiento del paciente y la integración de prácticas de vanguardia. En este artículo, se hace una exploración a fondo de la enfermería oncológica disruptiva, sus principios fundamentales y su impacto en la mejora de la calidad de vida de los pacientes oncológicos.

Palabras clave: Enfermería Oncológica; Innovación; Disruptivo; Transformación.

Abstract

Disruptive oncology nursing emerges as a fundamental innovation in the care of cancer patients. This revolutionary approach aims to transform the way the disease is approached and treated, emphasizing personalized care, patient empowerment, and the integration of cutting-edge practices. In this article, there is an in-depth exploration of disruptive oncology nursing, its core principles, and its impact on improving the quality of life for oncology patients.

Keywords: Oncology Nursing; Innovation; Disruptive; Transformation.

Recibido:
Enero 15, 2024

Aceptado:
Enero 18, 2024

Correspondencia:
lgutierrez@fctic.org.co

DOI: 10.56050/01205498.2374

Introducción

LA RAE define el adjetivo "disruptivo" como "que produce ruptura brusca". Se emplea para hablar de tecnologías que producen un cambio significativo donde se aplica **(1)**. La "enfermería disruptiva" es un término que se utiliza para describir una nueva forma de pensar y practicar la enfermería que desafía las normas tradicionales y busca transformar la atención de maneras innovadoras y efectivas. Esta idea se relaciona con el concepto de "innovación disruptiva" que implica la introducción de soluciones radicalmente nuevas que pueden cambiar la forma en que se hacen las cosas **(2)**.

De hecho, las tecnologías digitales pueden apoyar o incluso exigir el cambio de tareas, así como generar un ámbito para funciones totalmente nuevas. En varios países, la tarea de triage de pacientes en atención primaria ha pasado de los médicos generales a los profesionales de enfermería, con la ayuda de programas informáticos de apoyo a la toma de decisiones **(3)**.

En un documento de trabajo sobre salud publicado recientemente para la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) **(4)**, analiza el papel cambiante de las enfermeras en respuesta a las demandas de personal sanitario en 37 países de la OCDE y la Unión Europea. Documenta la ampliación de las funciones de enfermería en dos ámbitos que a menudo se solapan:

- Cambio de tareas (sustitución): los enfermeros con formación adicional asumen tareas que tradicionalmente realizaban los médicos.
- Tareas complementarias (suplementación): los enfermeros asumen nuevas tareas centradas en la gestión de enfermedades crónicas.

La enfermería disruptiva implica un cambio cultural en la profesión, alentando a los enfermeros a cuestionar las prácticas convencionales y a buscar constantemente formas de mejorar la atención al paciente y la eficiencia en el sistema de salud. Al adoptar enfoques innovadores y adaptarse a las necesidades cambiantes de la atención médica, los enfermeros pueden desempeñar un papel clave en la transformación de la atención médica hacia un modelo más centrado en el paciente y basado en la evidencia.

Práctica basada en datos

El uso de análisis de datos y big data en la enfermería podría llevar a un enfoque más personalizado y basado en evidencia en la atención al paciente.

La demanda de una asistencia de alta calidad ha ido en aumento a escala internacional. La enfermería es la profesión más importante en la atención sanitaria y puede afectar significativamente a la calidad de la atención sanitaria. Por lo tanto, los organismos privados y gubernamentales de EE. UU. recomiendan mejorar las competencias de las enfermeras para garantizar una atención de alta calidad **(5,6)**.

Uno de los objetivos de la práctica basada en la evidencia es informar a los profesionales de enfermería de los mejores resultados de investigación disponibles en la prestación de cuidados de salud de calidad (5). Por consiguiente, fomenta la capacidad de los profesionales de enfermería para resolver problemas y tomar decisiones **(7)**.

De estudios anteriores se desprende que existe una brecha inaceptable entre lo que saben las enfermeras y lo que realmente se hace al atender a los pacientes **(8)**. Aunque el deseo de que la práctica de enfermería se base en información científica sigue creciendo, muchas enfermeras continúan basando su práctica en tradiciones, transmitidas a través de los tiempos y en formas ritualistas de práctica, en lugar de basarse en la información de la investigación científica **(8)**. Además, los cuidados de enfermería, como subsector de la asistencia sanitaria, apenas están integrados en lo que respecta al flujo de información entre organizaciones.

La tecnología de la información se utiliza principalmente para la documentación, el procesamiento de datos básicos y la comunicación **(9)**. La recopilación de datos presenta grandes diferencias entre el personal de enfermería que documenta los cuidados, pero también entre los distintos centros asistenciales debido a la falta de estandarización. Además, los cuidados tienen lugar en entornos

muy diferentes, que van desde las visitas de atención ambulatoria hasta la estrecha vigilancia en las unidades de cuidados intensivos **(10)**.

En todos los sectores, los cuidados de enfermería podrían beneficiarse de las tecnologías digitales, la normalización y la integración simplificando las tareas de documentación, proporcionando información coincidente en el punto de atención y aumentando la disponibilidad de datos entre organizaciones y sectores. Además, una mayor difusión de las aplicaciones digitales y de datos estandarizados puede ser la base para permitir el procesamiento avanzado de datos, como la IA. Esto podría ofrecer la generación, derivación y presentación de información, y apoyar así los procedimientos y la calidad de los cuidados de enfermería **(10)**.

Los datos disponibles pueden describirse como la combinación de los datos que se recogen para el proceso asistencial en general y que difieren entre los centros y los datos que deben recogerse para la garantía externa de calidad. Un conjunto de datos básicos tiene en cuenta tanto la pertinencia como la disponibilidad **(10)**. El resultado de este tipo de trabajo es la descripción de un proceso que capta, consolida y evalúa los conocimientos teóricos de enfermería y luego los transforma en un modelado técnico. Esto permitirá el uso futuro de métodos avanzados como la inteligencia artificial para analizar los datos de enfermería con el fin de apoyar el proceso de atención de enfermería. Un resultado de este tipo de trabajos es por ejemplo un proyecto de investigación llamado PFLIP, cuyo objetivo es proporcionar apoyo basado en IA para la prevención de caídas **(10)**.

En el futuro este tipo de modelos de conocimiento serán la base para la derivación automatizada de datos de cuidados desde el software de documentación a un repositorio de datos de investigación. Estos repositorios contendrán conjuntos de datos seudonimizados y permitirán la generación de conocimientos generales sobre los procesos de atención de enfermería y el apoyo al personal de enfermería en su trabajo diario **(7)**.

A largo plazo, el objetivo de las grandes colecciones de datos es apoyar al personal de enfermería en su trabajo con aplicaciones basadas en datos y sistemas de apoyo a la toma de decisiones que se adapten individualmente a las distintas situaciones asistenciales. Las posibles aplicaciones de un sistema integral de apoyo a los cuidados se extienden a diversos contextos asistenciales, desde la atención ambulatoria hasta los centros de hospitalización parcial y las unidades de cuidados intensivos **(7)**.

Enfoque en la prevención

Un enfoque más pronunciado en la promoción de la salud y la prevención de enfermedades podría alterar el énfasis de la enfermería de la atención curativa a la atención proactiva.

Desde los tiempos de Florence Nightingale, se ha valorado el papel de la enfermería como una profesión promotora de la salud. Existen oportunidades para que las enfermeras participen en la promoción de la salud y la prevención de enfermedades en todos los niveles de prevención. Dado que los problemas de salud se extienden más allá de nuestras fronteras nacionales, esto también requiere una visión global de las necesidades sanitarias y de los cuidados de salud que debe abordarse dentro de nuestro sistema educativo de enfermería. Las actividades de promoción de la salud y prevención de enfermedades presentan un reto único en un país en vías de desarrollo, donde el idioma y el estilo de vida pueden ser desconocidos y, en el mejor de los casos, los recursos son limitados **(11)**.

Un componente clave en la atención sanitaria en todo el mundo ha sido la adopción generalizada de un modelo de salud de la población para los sistemas de prestación de servicios sanitarios. Este modelo implica integrar el enfoque de los determinantes de la salud en la promoción de la salud en las funciones tradicionales de salud pública de protección, educación y vigilancia, y vincularlas más estrechamente a los sistemas de atención primaria **(12)**.

Las enfermeras de oncología tienen muchas oportunidades de aplicar las recomendaciones sobre prevención y detección precoz del cáncer a lo largo de toda la trayectoria oncológica. Comprender los principios que guían las recomendaciones es importante para proporcionar una atención oncológica integral; muchos recursos fácilmente disponi-

bles pueden ayudar a las enfermeras de oncología con esta formación. Las directrices para la prevención y la detección precoz de las neoplasias se basan en una evaluación integral del riesgo de cáncer que incluye los antecedentes médicos, los factores relacionados con el estilo de vida, los antecedentes familiares y, en algunos casos, las pruebas genéticas **(13)**.

Prevención y detección del cáncer: Aplicación a lo largo de la trayectoria del cáncer

Las enfermeras de oncología tienen muchas oportunidades de aplicar las recomendaciones sobre prevención y detección precoz del cáncer a lo largo de toda la trayectoria oncológica. Comprender los principios que guían las recomendaciones es importante para proporcionar una atención oncológica integral. Las directrices para la prevención y la detección precoz de las neoplasias se basan en una evaluación integral del riesgo de cáncer que incluye los antecedentes médicos, los factores relacionados con el estilo de vida, los antecedentes familiares y, en algunos casos, las pruebas genéticas **(13)**.

Evaluación del riesgo

La evaluación del riesgo de cáncer se basa en los antecedentes médicos, los factores personales relacionados con el estilo de vida y los antecedentes familiares. Los factores relacionados con el estilo de vida incluyen el sobrepeso, una dieta inadecuada, el sedentarismo o el consumo de tabaco. Los antecedentes familiares son una parte fundamental de la evaluación del riesgo de cáncer. Esto incluye la derivación a un profesional de genética para una evaluación adicional cuando varios miembros de la familia han sido diagnosticados con cáncer o varios miembros tienen cáncer de aparición temprana **(13)**.

Los modelos de riesgo para algunos tipos de cáncer combinan factores de riesgo de forma matemática, y muchos están disponibles como herramientas en línea. El reto consiste en educar a los pacientes y sus familias sobre el significado de estos factores de riesgo y utilizar esta información para orientar las recomendaciones de prevención y detección precoz del cáncer **(13)**.

Prevención primaria del cáncer

Muchos aspectos de la prevención primaria se centran en los factores de riesgo modificables. Los profesionales de enfermería deben considerar todas las oportunidades potenciales para implementar la prevención primaria en la práctica clínica. En el momento del diagnóstico, los pacientes y las familias suelen ser muy receptivos a la información sobre estrategias de prevención primaria. Las personas con sospecha de riesgo hereditario deben ser remitidas para evaluación genética **(13)**.

Prevención secundaria del cáncer

Es evidente que existen disparidades y otras barreras en la prevención del cáncer. Los profesionales de enfermería deben ser conscientes de estas barreras y abordarlas. Las investigaciones demuestran que la falta de seguro da lugar a tasas de cribado más bajas y a un acceso limitado a la atención primaria para una evaluación rápida de los síntomas, lo que da lugar a un diagnóstico en una fase más avanzada del desarrollo del tumor, cuando es menos probable que el tratamiento sea eficaz, y se asocia a un aumento de la morbilidad, la mortalidad y costos del tratamiento **(13)**.

La detección temprana sólo es eficaz si va acompañada de una rápida evaluación y seguimiento de cualquier hallazgo anormal. La navegación del paciente se ha implementado especialmente en poblaciones con probabilidad de perdida durante el seguimiento, como las minorías, personas sin afiliación o con una afiliación insuficiente, para ayudar a garantizar el seguimiento diagnóstico de los hallazgos anormales **(13)**.

Prevención terciaria

Los planes de atención a supervivientes, que se están convirtiendo de forma rutinaria en un estándar de atención, proporcionan recomendaciones de prevención y detección del cáncer. Tras el tratamiento, los sobrevivientes de cáncer pueden estar más motivados para practicar medidas de prevención del cáncer. El seguimiento a los sobrevivientes ofrece una excelente oportunidad para educar a los

pacientes que han finalizado el tratamiento y a sus familias sobre la importancia de la prevención primaria del cáncer, y para ofrecer recomendaciones de cribado de segundas neoplasias en función de los antecedentes médicos personales, los factores de riesgo asociados al estilo de vida y, cuando proceda, los resultados de las pruebas genéticas **(13)**.

Salud de precisión

La salud de precisión es una nueva tendencia de la atención médica que sigue los pasos de la medicina de precisión. Mientras que la medicina de precisión se centra en el tratamiento de las enfermedades después de su aparición, la salud de precisión hace mayor hincapié en la atención sanitaria preventiva y la educación para prevenir y predecir las enfermedades **(14)**.

El objetivo de la salud de precisión es evaluar los factores sociales, económicos, culturales y ambientales de las personas a partir de su biología, genómica y otros factores únicos, y ofrecer atención sanitaria personalizada, medicina preventiva y promoción de la salud mediante la predicción de enfermedades para capacitar a las personas a llevar la mejor vida sana posible **(14)**.

El diagnóstico de enfermedades, el tratamiento y el éxito de la aplicación de las necesidades de la salud de precisión se optimizan utilizando tecnología como las pruebas genómicas en combinación con información clínica y sanitaria individual. La salud de precisión se centra en la identificación precoz de los riesgos y la prevención. El personal de enfermería debe integrar la salud de precisión basada en la evidencia y proporcionar los mejores servicios médicos y cuidados personalizados a cada individuo para lograr la mejor calidad de vida **(14)**.

Vapeo

Informes recientes indican que el consumo de vapeo y cigarrillos electrónicos entre los jóvenes ha aumentado considerablemente en los últimos dos años, creando una generación completamente nueva de fumadores. Además, los cigarrillos electrónicos diseñados con sabores están destinados a atraer a los fumadores más jóvenes. El vapeo ha puesto el tabaquismo entre los jóvenes en la mira de los organismos sanitarios **(15)**. Por esta razón, los profesionales de enfermería debemos poner la lupa en estas nuevas tendencias que generan riesgo para la salud humana.

Colaboración Interdisciplinaria

La colaboración entre profesionales de la salud de diferentes disciplinas podría llevar a enfoques más integrales y holísticos para la atención al paciente.

Los complejos problemas sanitarios exigen el acceso a conocimientos y tecnologías que van más allá de una sola disciplina. Establecer y mantener entornos científicos de colaboración que puedan cultivar y beneficiarse de toda una gama de talentos es esencial para la calidad y la influencia de la ciencia. Además, la colaboración interdisciplinar y la ciencia en equipo prometen dar lugar a soluciones innovadoras para los acuciantes problemas relacionados con la salud y acelerar el proceso de formación en enfermería para satisfacer la creciente demanda de cuidados e investigación de enfermería complejos; también requiere el desarrollo de una mano de obra versada en conocimientos, habilidades y actitudes de colaboración. El llamamiento a la interdisciplinariedad en la formación en investigación enfermera se ve amplificado por el envejecimiento del personal de enfermería y la escasez de investigadores enfermeros experimentados que puedan orientar a un nuevo grupo de estudiosos de la enfermería **(16)**.

Para complicar las cosas, los términos “multidisciplinar” e “interdisciplinar” se utilizan a menudo indistintamente en la literatura de investigación. Los equipos que se adscriben a estos modelos difieren ampliamente en su grado de colaboración, comunicación y control sobre los procesos y los resultados. Los modelos de equipos interdisciplinarios describen múltiples disciplinas que trabajan de forma interdependiente (en colaboración con comunicación abierta) y que tienen, en la medida de lo posible, responsabilidad compartida en el establecimiento de objetivos y la toma de decisiones en la prestación de servicios. En cambio, los mo-

delos multidisciplinares aprovechan las competencias de las distintas disciplinas representadas en los equipos, pero estos miembros prestan atención directa al paciente independientemente de las demás disciplinas y la comunicación es de naturaleza más indirecta **(17)**.

El siglo XXI ha traído consigo retos sin precedentes en la práctica de la enfermería. El aumento de la población envejecida y de las enfermedades crónicas, la escasez mundial de enfermeras, el incremento del gasto en enfermería y el aumento de la esperanza de vida han planteado enormes retos a los profesionales de enfermería **(18)**. El avance tecnológico en el campo de la información y la ingeniería ha proporcionado nuevas perspectivas para resolver los problemas anteriores. Por ejemplo, el despliegue de robots reduce la demanda de personal de enfermería y disminuye el coste de la atención sanitaria **(19)**, mientras que los dispositivos permiten a las enfermeras monitorizar continuamente a los pacientes con enfermedades crónicas, mejorando así la enfermería de precisión **(20)**. Estas colaboraciones interdisciplinarias mejoran la eficiencia, el acceso de los pacientes y la calidad de los servicios sanitarios, lo que puede provocar un cambio significativo en los cuidados de enfermería **(21)**. Esta colaboración se da en áreas de conocimiento de la humanidad que, hace un par de décadas, no se consideraría relevantes para el ejercicio profesional de la enfermería.

La humanidad se enfrenta hoy a uno de los problemas más complejos de su tiempo: el cambio climático. Se ha demostrado que este fenómeno natural tiene importantes repercusiones en la salud de las personas. Como profesión de confianza, la enfermería tiene la capacidad y la experiencia para posicionarse de manera que abogue por la promoción de la salud y las prácticas de prevención de enfermedades en un clima cambiante. Se anima a las enfermeras a que adopten la interconexión entre el medio ambiente y la salud humana en el núcleo de su práctica **(22)**.

No hay que subestimar el papel de la geoquímica ambiental en la etiología de muchos tipos de cáncer -así como de otras enfermedades no transmisibles-, sobre todo en los países de ingresos bajos y medios, donde se produce el 70% de las muertes por cáncer del mundo y la dependencia de la geoquímica local para el agua potable y los cultivos de subsistencia sigue estando muy extendida **(23)**.

La etiología de muchos tipos de cáncer sigue siendo poco conocida y es probable que la geoquímica ambiental, sobre todo en poblaciones que mantienen vínculos íntimos con ella, sea un factor coadyuvante. La disciplina más amplia de la geología médica fue posiblemente un área de investigación más activa en las décadas de 1970 y 1980, pero no es menos importante hoy en día y podría llevarse a cabo con mucha mayor eficacia dada la riqueza de instrumentación analítica sofisticada, herramientas SIG y conjuntos de datos geoespaciales a nuestra disposición **(24)**. Hay que esforzarse por reavivar este apasionante nicho de campo y la colaboración interdisciplinar eficaz entre epidemiólogos y geoquímicos ambientales será un instrumento clave para abordar el cáncer y otras enfermedades prevenibles en los años venideros **(23)**.

Un equipo interdisciplinar formado por una enfermera, estudiantes de enfermería, un informático y estudiantes de informática creó un prototipo inicial del instrumento de apoyo a la toma de decisiones clínicas, que se implementó como una aplicación móvil. La aplicación proporciona la dosificación de una variante genética, la TPMT, y su fármaco asociado, la mercaptopurina **(25)**.

La formación de este equipo interprofesional entre informática y enfermería ha proporcionado un gran éxito en el desarrollo de GeneRx, así como la oportunidad de optimizar los resultados de los pacientes **(25)**.

Las colaboraciones interprofesionales e interdisciplinarias requieren un esfuerzo deliberado por parte de los grupos implicados. La clave de la colaboración es reconocer y tener presentes los componentes necesarios y suficientes para que la colaboración funcione. Cuando el mínimo común denominador de los componentes está ausente, también lo está la colaboración **(26)**.

Lo que los profesionales de enfermería aportamos a esos exquisitos equipos es nuestra perspectiva enfermera. Son nuestras perspectivas sobre la con-

dición humana, la salud y la enfermedad, la prevención y la curación, y la comprensión y los cuidados lo que nos ayuda a ver a la persona de forma holística **(27)**. Esa perspectiva holística se ocupa de las esperanzas y necesidades de aquellos a los que cuidamos. Lo que aportamos al equipo es esa perspectiva sobre la persona a la que, al fin y al cabo, esperamos ayudar en nuestra investigación. El inmunólogo puede ser el más capacitado para ayudarnos a comprender las interacciones entre diversos marcadores biológicos. Sin embargo, la razón por la que buscamos comprender esas interacciones es la que articulamos; queremos comprender para poder ayudar a salvar una vida o mejorarla. Aportamos esta perspectiva enfermera, esta visión holística, a todos los equipos de los que formamos parte. Esa perspectiva es fundamental para la investigación sobre la salud humana, y es la razón más importante por la que las enfermeras son tan necesarias en los equipos interdisciplinarios **(28)**.

Educación Avanzada

La educación continua y el desarrollo profesional pueden llevar a prácticas de enfermería más informadas y basadas en la investigación, lo que a su vez puede cambiar la forma en que se abordan los problemas de salud.

De la practica empírica a la práctica avanzada en enfermería oncológica

La práctica avanzada en enfermería o más conocida como EPA, cada vez cobra más valor en el cuidado integral de los pacientes y aunque a nivel latinoamericano se están construyendo los caminos y consolidando las experiencias para definir los alcances de la misma, países como estados unidos han desarrollado esta práctica desde los años 70, lo que deja ver que es necesaria la generación de puentes de conocimiento que permitan el intercambio de saberes para acelerar el paso en la definición y alcance de este rol que promete resolver grandes brechas en la atención del paciente oncológico. Desde allí es necesario retomar el concepto emitido por el CIE (Consejo Internacional de Enfermería) una de las organizaciones que traza los desarrollos de enfermería a nivel mundial, el cual define a la enfermera de práctica avanzada como: "la enfermera especialista que ha adquirido la base de conocimientos de experto, la capacidad de adopción de decisiones complejas y las competencias clínicas necesarias para el ejercicio profesional ampliado..." **(29)**.

Con las claridades frente a este concepto el siguiente paso será la construcción de perfiles de EPA para dar respuesta a las necesidades de atención del paciente oncológico en sus diferentes etapas, y que de manera articulada con los diferentes equipos de salud se puedan solventar las necesidades de los pacientes, de sus familias, del sistema y de los desarrollos de los continentes. Recientemente se publicó el artículo *Competencias profesionales de las enfermeras oncológicas: reconociendo la Práctica Avanzada en Enfermería, Profesional competencies of oncology nurses: Recognizing advanced practice in Nursing. Muñoz y Garcia*, que por fortuna, muestra un camino estructurado para la consolidación de los perfiles de EPA, en donde su objetivo principal se enfocó en identificar el perfil competencial de las enfermeras de práctica avanzada que intervienen en el proceso asistencial del paciente oncológico; esto se logró a través de la aplicación del instrumento IDREPA en donde la evaluación de competencias es cuantitativa y distingue entre EPA y No EPA en función de una evaluación cuantitativa de las funciones realizadas en cualquier contexto, lo que evidencio que el reconocimiento de las competencias de EPA, cobra un importante valor para la creación de puestos específicos para los enfermeros que logran estos niveles de conocimiento, experticia y construcción de conocimiento, lo que a su vez redundara en la generación de estrategias que aumenten la calidad de vida de los pacientes oncológicos, su supervivencia y la optimización de los recursos sanitarios, concluye en su artículo Muñoz y Garcia **(30)**.

La revisión de literatura y resultados de otros medios de divulgación del conocimiento favorecieron de manera tacita la bases para la construcción de este apartado que solo quiere mostrar que una enfermería disruptiva y de cara a las necesidades de la población de los próximos 30 años, solo se verá realizada con la unión de conocimiento y construc-

ción de ecosistemas de investigación que permitan el intercambio de saberes. Solo cuando se abre la puerta del conocimiento que se genera en las instituciones, en la cabecera del paciente en su entorno y por supuesto, en las adversidades de los complejos sistemas de salud, se puede ver con claridad que la EPA, aunque vista como una solución podría convertirse en inalcanzable para los países de bajos ingresos en donde la enfermería no ha llegado a los niveles mínimos de desarrollo profesional.

Para dar cierre a este tema tan relevante para la visibilidad de la enfermería de cara a un futuro no incierto si no lleno de retos, se propone formar una EPA visionaria, autónoma, proactiva, innovadora, capaz de comprender y abordar las necesidades y problemas derivados del continuo salud-enfermedad de personas con problemas oncológicos y sus familias, que profundice en la adquisición de competencias para una toma de decisiones más complejas, basadas en un alto grado de conocimiento y experticia clínica oncológica. Se espera que el foco de su práctica, que se lleva a cabo en colaboración interdisciplinaria, esté centrado en la persona y familia; asumiendo un rol extendido, innovador y de consultoría, facilitador y motivador de equipos; en un contexto cambiante, a fin de promover, mejorar y recuperar la salud de las personas a través de un cuidado integral, progresivo, seguro, resolutivo y de calidad **(31)**.

Con esta afirmación, el camino de la EPA en Latinoamérica no solo construye una posición para enfermería de cara a las necesidades del presente y futuro de los pacientes con cáncer y sus familias, en escenarios que faciliten el acceso, la adherencia y la sobrevida de los pacientes, que pueda redundar en una mejor calidad de vida y en el aporte para el desarrollo económico de los países en vías de desarrollo, en donde hoy a un solo clic se puede abrir la ventana de conocimiento y el acceso a la mejores tecnologías que se convierten en el medio para resolver en tiempo récord los problemas de salud de la población con diagnóstico oncológico. Según el reporte de IBM la IA (inteligencia artificial) tiene un enorme potencial para acelerar la tasa de descubrimiento en el campo de las ciencias de la vida. Esta es la base para una nueva colaboración de IBM con la Clínica Cleveland en EE.UU., que aplicará tecnología computacional avanzada para generar y analizar datos, que permitan mejorar la investigación en áreas como genómica, salud de la población, aplicaciones clínicas, descubrimiento de productos químicos y farmacológicos **(32)**. A partir de la anterior afirmación daremos paso a nuestro siguiente tema que busca generar desafíos en la construcción de una enfermería oncológica disruptiva, y en donde la integración de la tecnología juega uno de los papeles de mayor relevancia para enfrentar los desafíos de una atención en salud con calidad y enmarcada en los principios de los modelos centrados en el paciente y su familia.

Tecnología Innovadora

La adopción de nuevas tecnologías, como la telemedicina, dispositivos médicos avanzados o sistemas de información de salud electrónica, podría cambiar la forma en que los profesionales de enfermería interactúan con los pacientes y administran la atención.

Avances tecnológicos en salud: hasta donde podemos llegar en enfermería oncológica

Cuando hablamos de tecnología automáticamente nuestro cerebro se enfoca en imágenes futuristas que ejemplifican una serie de artefactos anclados a los cuerpos de seres humanos que empezamos a dimensionar como los solucionadores de la gama de problemas en torno a la atención integral de los pacientes con diagnóstico de cáncer y la realidad es que pueden existir tecnologías de avanzada en salud para solucionar desde los procesos y procedimientos más simples hasta los más complejos. La gran dificultad, dos generaciones tratando de acomodarse en un entorno que pretende integrar tecnología de última generación en equipos de vieja data o mejor aún, buscando incorporar una serie de tecnologías en equipos de salud que desconocen la terminología, los alcances y la integración con el cuidado a la cabecera del paciente. Esta breve introducción busca generar una visión rápida de lo que se puede vivir en el día a día de un hospital que busca soluciones rápidas a los macro problemas

que hacen parte del cuidado de pacientes oncológicos. Solo por recordar, en el último informe de la OMS se estima que 4 millones de personas fueron diagnosticadas en 2020 y 1,4 millones murieron por cáncer. Aproximadamente, el 57% de los nuevos casos de cáncer y el 47% de las muertes ocurren en personas de 69 años o más jóvenes, cuando se encuentran en lo mejor de sus vidas, dato que termina con una frase que marca la necesidad de avanzar de manera rápida en la incorporación de la tecnología en la enfermería oncológica "cuando se encuentran en lo mejor de sus vidas" y esto hace la diferencia: como lo vamos a hacer, como se van a formar las enfermeras y los enfermeros oncólogos a nivel tecnológico para responder a las necesidades de pacientes que muy pronto serán nativos digitales, como re entrenamos a las generaciones de enfermeras actuales para que las brechas de utilización de nuevas tecnologías no las distancien de sus pacientes y mucho menos de sus equipos de trabajo.

El soporte para dar fuerza a esta necesidad tan marcada lo evidencia la encuesta sobre la fuerza laboral de enfermería de Estados Unidos, la cual encontró que el 50% de las enfermeras encuestadas brindaban atención a través de tecnologías de telesalud **(33)**; esto llevo a que la Academia Estadounidense de Enfermería de Atención Ambulatoria **(34)**, desarrollará el Alcance y los Estándares de Práctica para la Enfermería Profesional de Telesalud. Sin lugar a duda, genera pautas para que otros países puedan identificar las competencias que se requieren a nivel de la formación de enfermería oncológica para incorporarse de manera activa en escenarios donde se formulan y crean nuevas tecnologías no solo que den respuesta a las necesidades del paciente y su familia, sino la producción de soluciones para mejorar los entornos de trabajo de los equipos de salud alrededor del paciente oncológico.

En 2017 Juan Manuel Ramos publica el informe sobre "Las TICS en enfermería de práctica avanzada", un informe que deja ver una importante relación de contar con EPA que a su vez hayan incorporado en su perfil el uso de las TICS. El informe refiere que las enfermeras deben lograr competencias digitales y enuncia 5 elementos que van a favorecer el uso de las TICS:

1. La automatización de nuevos métodos, tratamientos y buenas prácticas
2. El proceso de compartir información entre grupos multidisciplinares
3. El establecimiento de un lenguaje común y consensuado.
4. El análisis y la consulta ubicua de la información de forma rápida y efectiva, evitando duplicidades y errores.
5. El acceso a la información en condiciones de seguridad y confidencialidad **(35)**.

Los elementos descritos, se convierten en un punto de referencia que se alimentarán de manera paralela con los desarrollos de la industria tecnológica, que cada día da pasos agigantados, nos muestra nuevas posibilidades para encontrar soluciones basadas en datos y es allí cuando enfermería oncológica disruptiva debe empezar a abrir caminos en tres grandes escenarios: el primero, la academia, las brechas de formación a nivel de competencias digitales se evidencia de manera directa en la escasa participación de enfermeras en la industria tecnológica y en la implementación de procesos soportados en tecnología para mejorar las condiciones de cuidado y de toma de decisiones asistenciales, el segundo escenario se refiere a lo asistencial en cuanto al reconocimiento de los alcances de la enfermería oncológica con incorporación de competencias digitales y conocimientos en inteligencia artificial, machine learning, big data, realidad virtual entre otras, el reto, generar los espacios y los campos de aplicación y desarrollo, el tercer campo se refiere a la participación de la enfermería oncológica en la industria tecnológica, integrando la innovación y los conocimientos de la realidad que viven los pacientes y su familias, así como de las grandes dificultades para la integración de los equipos. Según lo señalan Arredondo y Siles **(36)**, el profesional de enfermería es el puente entre la tecnología y la atención en salud y puede hacer la diferencia entre la atención humanizada y la que no lo es, siendo su responsabilidad mantener la humanidad en medios ambientes tecnológicos.

Modelos de Atención Alternativos

Nuevos modelos de atención, como la enfermería comunitaria o la atención en el hogar, podrían desafiar los métodos tradicionales de atención hospitalaria.

La organización de servicios de salud es un elemento crucial en la configuración de la asistencia sanitaria, reflejando diferentes concepciones teóricas, políticas y éticas en relación con la salud. Dos modelos fundamentales que ofrecen perspectivas contrastantes sobre cómo abordar la salud son la medicina comunitaria y la medicina científica.

La medicina comunitaria es un modelo que enfatiza la atención primaria de salud, con el objetivo de promover la salud y prevenir enfermedades de manera integral, participativa y descentralizada. Este modelo surgió como respuesta a las limitaciones de la medicina científica, que a menudo se ha mostrado incapaz de resolver los problemas de salud que afectan a poblaciones vulnerables y marginadas. La medicina comunitaria valora la participación social, la interdisciplinariedad, la intersectorialidad y la territorialización de las acciones de salud **(37)**. La Conferencia de Alma Ata de 1978 desempeñó un papel fundamental al declarar la salud como un derecho humano fundamental y al proponer la estrategia de atención primaria de salud como medio para lograr la salud para todos.

Por otro lado, la medicina científica se basa en la investigación biológica, la especialización médica y la tecnología para diagnosticar, tratar, curar y rehabilitar enfermedades de manera individualizada, centralizada y a menudo hospitalaria **(38)**. Este modelo surgió como una forma de legitimar y estandarizar el conocimiento médico, a menudo excluyendo otros enfoques de atención médica. El Informe Flexner de 1910, por ejemplo, desempeñó un papel fundamental al establecer criterios estrictos para la formación médica en los Estados Unidos y, por extensión, influir en otros países. La medicina científica se basa en el paradigma biomédico, que considera la enfermedad como una alteración orgánica que puede explicarse mediante mecanismos causales y tratarse con intervenciones específicas **(39)**.

Estos modelos, aunque son distintos en sus orígenes, características e implicaciones, a menudo interactúan y pueden dar lugar a conflictos o complementariedades en la organización de los servicios de salud. La medicina comunitaria se centra en la prevención y promoción de la salud en un contexto comunitario, priorizando la participación de los pacientes y la colaboración interdisciplinaria. Por otro lado, la medicina científica se centra en la curación de enfermedades y a menudo se basa en evidencia científica sólida.

En la búsqueda de alternativas a los modelos tradicionales, surgen modelos de atención alternativos, como la enfermería comunitaria y la atención domiciliaria **(40)**. La enfermería comunitaria implica la realización de intervenciones de enfermería en entornos comunitarios con el objetivo de mejorar la salud, prevenir enfermedades y fortalecer los vínculos entre los profesionales de la salud y la comunidad. La atención domiciliaria, por otro lado, permite la prestación de asistencia en el hogar del paciente, brindando mayor comodidad y personalización en el tratamiento **(41)**.

Sin embargo, una innovación significativa asociada a estos modelos alternativos es el papel de la enfermera navegadora en la atención de salud alternativa, actuando como un eslabón en la organización y facilitación de la atención. Su función implica la coordinación efectiva de las acciones de salud para garantizar el acceso y la continuidad del tratamiento para los pacientes **(42)**.

Además, su función principal incluye fomentar la comunicación entre los profesionales de la salud, promoviendo la colaboración interdisciplinaria, un punto fundamental en estos modelos de atención. Esta colaboración tiene como objetivo garantizar un enfoque amplio y holístico, alineado con los principios de la medicina comunitaria **(43)**. Paralelamente, la enfermera navegadora se convierte en una figura esencial al fomentar la participación activa de los pacientes en su propia atención. Tienen el deber de guiar a los pacientes sobre su estado de salud, las opciones de tratamiento y la importancia de seguir el plan de atención, en concordancia con el énfasis en la participación social, una característica distintiva de la medicina comunitaria y los modelos

alternativos de atención **(44)**. Además, las teorías de enfermería son la base para orientar las prácticas de la enfermera en los diferentes modelos de salud. Las teorías relevantes incluyen:

- **Teoría de las Relaciones Interpersonales de Peplau:** Enfatiza la importancia de la relación entre la enfermera y el paciente para una atención efectiva y humanizada. La enfermera actúa como facilitadora, ayudando al paciente a lidiar con su salud, promoviendo el autoconocimiento y la autonomía. Se basa en la creación de una relación terapéutica fundamentada en la empatía, el respeto, la confianza y la comunicación efectiva, comprendiendo las necesidades y perspectivas del paciente, incluyendo su cultura y valores.
- **Teoría del Cuidado Humano de Jean Watson:** Se centra en la relación enfermera-paciente como una interacción de cuidado, que implica valores, sentimientos y acciones. Propone que el cuidado es una expresión de amor, promoviendo la salud, el bienestar y la dignidad del paciente. La enfermera cultiva la compasión, el respeto, la empatía y la confianza, ayudando al paciente a encontrar sentido y propósito en la vida. Valora la dimensión humana y espiritual del cuidado, reconociendo la singularidad de cada paciente, lo cual es relevante en los modelos de atención alternativa.
- **Teoría de la Adaptación de Callista Roy:** Considera al paciente como un sistema adaptativo en busca de un equilibrio dinámico entre estímulos internos y externos. La enfermera evalúa los modos de adaptación del paciente e interviene para promover una adaptación positiva, estimulando su participación activa en el cuidado, respetando su individualidad y autonomía. Esta teoría es altamente aplicable a los modelos alternativos, ya que enfatiza la capacidad del paciente para adaptarse a los cambios en su salud.
- **Teoría de la Enfermería Transcultural de Madeleine Leininger:** Destaca la importancia de la dimensión cultural en el cuidado. Argumenta que el cuidado es cultural y que cada grupo étnico tiene sus propios sistemas de cuidado. La enfermera debe conocer y respetar las creencias, valores, costumbres y prácticas de salud de los pacientes, evitando el etnocentrismo y los prejuicios. Esta teoría es fundamental para los modelos alternativos, ya que reconoce la diversidad cultural de los pacientes y la influencia cultural en el cuidado y la salud.

La implementación y el mantenimiento de modelos de atención alternativos en salud presentan una serie de desafíos complejos, incluida la necesidad de promover la discusión colectiva de los problemas de salud y las necesidades educativas de los profesionales involucrados, así como la superación de la brecha entre los formuladores de políticas de salud a nivel nacional y la realidad experimentada por la gestión municipal **(44)**. Asimismo, la falta de apoyo adecuado a la gestión de servicios de salud, la burocracia en la financiación y la resistencia al cambio son obstáculos que deben superarse para mejorar la calidad y la accesibilidad de la atención médica en los modelos alternativos **(45)**.

En resumen, los modelos de organización de servicios de salud, como la medicina comunitaria y la medicina científica, desempeñan un papel crucial en la concepción y prestación de la atención médica. Los modelos alternativos, como la enfermería comunitaria y la atención domiciliaria, ofrecen enfoques innovadores para la atención médica, desafiando las prácticas tradicionales **(46)**. La aplicación de teorías de enfermería puede guiar la prestación de atención en modelos alternativos, valorando la relación entre profesionales de la salud y pacientes. La enfermera navegadora desempeña un papel esencial en la coordinación efectiva de la atención, garantizando el acceso de los pacientes a los servicios de salud, promoviendo la colaboración interdisciplinaria e incentivando la participación de los pacientes en su propio cuidado. Sin embargo, la implementación exitosa de estos modelos enfrenta diversos obstáculos que deben superarse para mejorar la calidad y la accesibilidad de la atención médica.

Conclusión

En este artículo, se ha explorado la enfermería disruptiva y la colaboración interdisciplinaria en el campo de la enfermería, especialmente en el con-

texto de la atención oncológica. Se ha destacado la importancia de la innovación y la colaboración en la mejora de la atención al paciente, así como la necesidad de educación continua y desarrollo profesional en este campo en constante evolución.

Además, se ha enfatizado la relevancia de la tecnología y las competencias digitales en la enfermería oncológica y cómo la adopción de nuevas tecnologías puede beneficiar a los pacientes. La atención centrada en la persona y la práctica avanzada en enfermería oncológica se presentan como enfoques esenciales para abordar las necesidades complejas de los pacientes con cáncer.

En última instancia, la enfermería disruptiva y la colaboración interdisciplinaria representan caminos hacia una atención más integral y de mayor calidad. La enfermería oncológica, como parte fundamental del equipo de atención médica, desempeña un papel crucial en la mejora de la calidad de vida de los pacientes oncológicos y la optimización de los resultados de salud, empoderando a los profesionales actuales y futuros a fortalecer la práctica de la enfermería en el país.

Referencias

1. *Significados [Internet]. [Consultado 23 de octubre de 2023]. Significado de Disruptivo. Disponible en: https://www.significados.com/disruptivo/*
2. *Tablonenblanco Comunidad Enfermera [Internet]. [consultado 23 de octubre de 2023]. ¿Puede la enfermería ser una «innovación disruptiva»? ¿Y quiere? Disponible en: https://www.tablonenblanco.com/smf/index.php?PHPSESSID=1b07870bf099902b79b4d28e2481f41d&topic=13861.0*
3. *OECD. Health at a Glance 2021: OECD Indicators [Internet]. OECD; 2021 [consultado 23 de octubre de 2023]. (Health at a Glance). Disponible en: https:// www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-2021_ae3016b9-en*
4. *Penn LDI [Internet]. 2018 [consultado 8 de octubre de 2023]. New OECD Report Highlights Expanded Primary Care Role for Nurses. Disponible en: https:// ldi.upenn.edu/our-work/research-updates/new-oecd-report-highlights-expanded-primary-care-role-for-nurses/*
5. *Melnyk BM, Fineout-Overholt E. Evidence-based practice in nursing & healthcare: a guide to best practice. Fifth edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2023. 1 p.*
6. *Alqahtani N, Oh KM, Kitsantas P, Rodan M. Nurses' evidence-based practice knowledge, attitudes and implementation: A cross-sectional study. J Clin Nurs. enero de 2020;29(1-2):274-83.*
7. *Stevens KR. The impact of evidence-based practice in nursing and the next big ideas. Online J Issues Nurs. 31 de mayo de 2013;18(2):4.*
8. *Duncombe DC. A multi-institutional study of the perceived barriers and facilitators to implementing evidence-based practice. J Clin Nurs.2018;27(5-6):1216-26.*
9. *Fachinger U, Mähs M. Digitalisierung und Pflege. En: Klauber J, Geraedts M, Friedrich J, Wasem J, editores. Krankenhaus-Report 2019 [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019 [Consultado 8 de octubre de 2023]. p. 115-28. Disponible en: http://link. springer.com/10.1007/978-3-662-58225-1_9*
10. *Warnecke M, Holle D, Burmann A. Enabling Data-Driven Nursing Innovations: User-centered Development of a Nursing Data Module. Curr Dir Biomed Eng. 2023;9(1):339-42.*
11. *Leonardo ME, Meyers MM, Kojsza D, Iagnemma J, Shapaka S. The Community Health Fair as an International Health Promotion and Disease Prevention Strategy. Home Health Care Manag Pract. 2002;14(6):415-23.*
12. *Beaudet N, Richard L, Gendron S, Boisvert N. Advancing Population-Based Health-Promotion and Prevention Practice in Community-Health Nursing: Key Conditions for Change. Adv Nurs Sci. 2011;34(4):E1-12.*
13. *Mahon S. Cancer Prevention and Detection: Application Across the Cancer Trajectory. Clin J Oncol Nurs. 2018;22(1):108-12.*
14. *Lin WL, Wang HH, Chen KM. Application of precision health in clinical nursing care. de febrero de 2023;70(1).*
15. *ONS Voice [Internet]. [consultado 23 de octubre de 2023]. Surgeon General Declares Youth Vaping an Epidemic. Disponible en: https://voice.ons.org/advocacy/surgeon-general-declares-youth-vaping-an-epidemic*
16. *Levites Strekalova YA. Culture of Interdisciplinary Collaboration in Nursing Research Training. Nurs Res. 2022;71(3):250-4.*
17. *Goltz HH, Major JE, Goffney J, Dunn MW, Latini D. Collaboration Between Oncology Social Workers and Nurses: A Patient-Centered Interdisciplinary Model of Bladder Cancer Care. Semin Oncol Nurs. 2021;37(1):151114.*
18. *Bayliss-Pratt L, Daley M, Bhattacharya-Craven A. Nursing Now 2020: the Nightingale Challenge. Int Nurs Rev. 2020;67(1):7-10.*
19. *Maalouf N, Sidaoui A, Elhajj IH, Asmar D. Robotics in Nursing: A Scoping Review. J Nurs Scholarsh. 2018;50(6):590-600.*

20. *Kim J, Campbell AS, De Ávila BEF, Wang J. Wearable biosensors for healthcare monitoring. Nat Biotechnol. 2019;37(4):389-406.*

21. *Zhou Y, Li Z, Li Y. Interdisciplinary collaboration between nursing and engineering in health care: A scoping review. Int J Nurs Stud. 2021;117:103900.*

22. *Radu R. Understanding Climate Change in Nursing Practice : An Educational [Internet]. Tool for Nurses. 2020 [Consultado 23 de octubre de 2023]; Disponible en: https:// doi.library.ubc.ca/10.14288/1.0388735*

23. *Middleton DRS, McCormack VA, Watts MJ, Schüz J. Environmental geochemistry and cancer: a pertinent global health problem requiring interdisciplinary collaboration. Environ Geochem Health. 2020;42(4):1047-56.*

24. *McKinley JM, Ofterdinger U, Young M, Barsby A, Gavin A. Investigating local relationships between trace elements in soils and cancer data. Spat Stat. 2013;5:25-41.*

25. *Dodson C, Layman L. Interdisciplinary Collaboration Among Nursing and Computer Science to Refine a Pharmacogenetics Clinical Decision Support Tool Via Mobile Application. CIN Comput Inform Nurs.2023;41(6):442-8.*

26. *Pressler JL, Kenner CA. Interprofessional and Interdisciplinary Collaboration in Nursing. Nurse Educ. 2012;37(6):230-2.*

27. *McBride AB. Toward a Roadmap for Interdisciplinary Academic Career Success. Res Theory Nurs Pract. 2010;24(1):74-86.*

28. *Cashion A, Pickler RH. What Will I Bring: Nurse Scientists' Contributions to Interdisciplinary Collaboration. Nurs Res. 2018;67(5):347-8.*

29. *Sobrino ÁAÁ. ¿Qué es Enfermería de Práctica Avanzada (EPA)? Conoc Enferm. 2020;3(08):48-52.*

30. *Muñoz-Villaverde S, Martínez-García M, Serrano-Oviedo L, Sobrado-Sobrado AM, Cidoncha-Moreno MÁ, Garcimartin P. Competencias profesionales de las enfermeras oncológicas: reconociendo la Práctica Avanzada en Enfermería. Enferm Clínica. 2023;33(5):338-45.*

31. *Márquez-Doren F, Palma-Rivadeneira S, Soto-Fuentes P, Lucchini-Raies C, Peña-Durán J, Nervi-Nattero B, et al. Una propuesta para mejorar el acceso y cobertura en oncología para Latinoamérica: enfermería de práctica avanzada. Rev Médica Chile. 2021;149(4):591-7.*

32. *Transformación Empresarial [Internet]. 2021 [Consultado 1 de noviembre de 2023]. Acelerar el descubrimiento en ciencia para construir un futuro más sostenible. Disponible en: https://www.ibm.com/blogs/transformacion/2021/05/03/acelerar-el-descubrimiento-en-ciencia-para-construir-un-futuro-mas-sostenible/*

33. *Smiley RA, Ruttinger C, Oliveira CM, Hudson LR, Allgeyer R, Reneau KA, et al. The 2020 National Nursing Workforce Survey. J Nurs Regul. 2021;12(1):S1-96.*

34. *Telehealth Scope and Standards | American Academy of Ambulatory Care Nursing [Internet]. [Consultado 1 de no-viembre de 2023]. Disponible en: https://www.aaacn. org/practice-resources/telehealth/scope-and-standards*

35. *Ramos Rodríguez JM. Las TICs en Enfermería de Práctica Avanzada [Internet]. 2017. [Consultado 1 de noviembre de 2023] Disponible en: http://hdl.handle.net/10498/19361*

36. *Arredondo-González CP, Siles-González J. Tecnología y Humanización de los Cuidados: Una mirada desde la Teoría de las Relaciones Interpersonales. Index Enferm. 2009;18:32-6.*

37. *Silva Paim J. Medicina comunitaria: introduc¬ción a un análisis crítico. Salud Colect. 2009;5(1):121-6.*

38. *Machado CDB, Wuo A, Heinzle M. Educação Médica no Brasil: uma Análise Histórica sobre a Formação Acadêmica e Pedagógica. Rev Bras Educ Médica. 2018;42(4):66-73.*

39. *Rodrigues CC, Todaro MDÁ, Batista CB. O ensino da saúde do idoso no curso médico: os desafios na formação para o cuidado. Interface - Comun Saúde Educ. 2021;25:e200715.*

40. *Bezerra IMP, Sorpreso ICE. Concepts and movements in health promotion to guide educational practices. J Hum Growth Dev. 2016;26(1):11.*

41. *Campanha UCU da R da, editor. Anais do CONGREGA URCAMP: 16a Mostra de Iniciação Científica. Bagé, RS: Ediurcamp; 2021.*

42. *McMurray A, Ward L, Johnston K, Yang L, Connor M. The primary health care nurse of the future: Preliminary evaluation of the Nurse Navigator role in integrated care. Collegian. 2018;25(5):517-24.*

43. *Pautasso FF, Zelmanowicz ADM, Flores CD, Caregnato RCA. Atuação do Nurse Navigator: revisão integrativa. Rev Gaúcha Enferm [Internet]. 23 de julio de 2018 [Consultado 1 de noviembre de 2023];39(0). Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1983-14472018000100503&lng=pt&tlng=pt*

44. *Byrne A, Hegney D, Harvey C, Baldwin A, Willis E, Heard D, et al. Exploring the nurse navigator role: A thematic analysis. J Nurs Manag. 2020;28(4):814-21.*

45. *Santos ABADS, Marques VGPDS, Sousa KOD, Silvei¬ra JM, Silva TAD, Pardelhas MEDB, et al. Assistência de enfermagem domiciliar ao paciente com artrite reumatoide: práticas educativas. Res Soc Dev. 2021;10(10):e578101019065.*

46. *Silva CTDS, Assis MMA, Espíndola MMM, Nascimento MAAD, Santos AMD. Desafios para a produção do cuidado na Atenção Primária à Saúde. Rev Enferm UFSM. 2021;11:e30.*

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Futuro de la oncología personalizada y el diagnóstico molecular

Future of personalized oncology and molecular diagnosis

Alejandro Ruiz Patiño[1-4]

1. Genética Médica, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.
2. Fundación para la investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer- FICMAC, Bogotá, Colombia.
3. ONCOLGroup, Universidad el Bosque, Bogotá, Colombia.
4. GIGA/TERA grupo de investigación, CTIC/Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

Resumen

Con el advenimiento de las técnicas de biología molecular, el entendimiento que tenemos sobre la biología del cáncer, cada vez se hace más profundo. Avances en genómica nos han llevado al desarrollo de nuevos fármacos, así como la evaluación de sus mecanismos de resistencia. Sin embargo, las otras ciencias ómicas disponibles como la transcriptómica nos han demostrado que existen mecanismos los cuales modulan la expresión de las células y regulan otros fenómenos moleculares que van más allá de los cambios de secuencia. Adicionalmente, la ganancia en resolución a nivel de células únicas también nos ha demostrado los diferentes fenómenos conductores del tumor, así como la capacidad de detectar fenómenos de resistencia temprana y determinar los programas moleculares específicos, en algunos casos divergentes, entre células tumorales. Por otro lado, se ha planteado el uso de detección de alteraciones tumorales por medio de la biopsia líquida como una herramienta no invasiva para evaluar persistencia molecular tumoral o incluso información molecular de la misma sin necesidad de obtener tejido tumoral. Se plantea entonces que el futuro de la oncología personalizada va a radicar en la integración de las tecnologías multiómicas en el diagnóstico molecular en adición a la implementación de la biopsia líquida como una herramienta para seguimiento. De la misma manera, los avances en técnicas de biología molecular, desarrollo de fármacos al igual que estudios clínicos, permitan convertir a la oncología en una disciplina adaptativa que permita modificar los tratamientos integrado todo

Recibido:
Enero 15, 2024

Aceptado:
Enero 18, 2024

Correspondencia:
dirmedica@ficmac.org

DOI: 10.56050/01205498.2375

lo previamente dicho para lograr desenlaces clínicos mejores, llegando a un nivel de ultra personalización.

Palabras clave: Medicina Personalizada; Biología Molecular; Terapias Dirigidas.

Abstract

With the advent of molecular biology techniques, our understanding of cancer biology has become increasingly profound. Advances in genomics have led to the development of new drugs and the assessment of their resistance mechanisms. However, other available omics sciences, such as transcriptomics, have shown us that there are mechanisms that modulate cell expression and regulate other molecular phenomena beyond sequence changes. Additionally, the gain in resolution at the single-cell level has revealed various driving tumor phenomena, as well as the ability to detect early resistance phenomena and determine specific molecular programs, sometimes divergent, among tumor cells. On the other hand, the use of detecting tumor alterations through liquid biopsy has been proposed as a non-invasive tool to assess molecular tumor persistence or even molecular information without the need for tumor tissue. It is suggested that the future of personalized oncology will depend on the integration of multiomic technologies in molecular diagnostics, in addition to the implementation of liquid biopsy as a monitoring tool. Similarly, advances in molecular biology techniques, drug development, and clinical studies will transform oncology into an adaptive discipline that allows modifying treatments by integrating all the above to achieve better clinical outcomes, reaching a level of ultra-personalization.

Keywords: Personalized Medicine; Molecular Biology; Targeted Therapies.

Actualidad

Desligar la oncología de la biología molecular sería como tratar de desatar la anatomía del cirujano, la fisiología y farmacología del clínico, la histología del patólogo y el lenguaje del psiquiatra. Desde la Lex Artis de tan evolutiva práctica en que se ha convertido la oncología, se entrelaza en su entendimiento como pincel al pintor o dicción al poeta. Aunque hoy en día damos por sentado esta inmiscuida relación, es pertinente mencionar que hace aproximadamente 20 años, la posibilidad de integrar el diagnóstico molecular se veía como una hipótesis de ciencia ficción, en donde solo en casos marginales tales como las translocaciones BCR-ABL en leucemia mieloide crónica o la amplificación de Her2 en cáncer de seno, existía un tratamiento que justificara evaluar estos marcadores **(1,2)**. Para la primera década del siglo XXI, se haría el descubrimiento que, podría decirse, cambió el entendimiento de los tratamientos sistémicos en oncología.

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) ha constituido una de las patologías de peor pronóstico. Esto debido a que la mayoría de casos son diagnosticados en estadio metastásico, con una mediana de supervivencia global, para el año 2010, de aproximadamente 12 meses con tratamiento de quimioterapia a base de dupletas de platino hasta 14 meses con terapia de mantenimiento **(3)**. Buscando encontrar nuevas posibles dianas

terapéuticas, tomado la experiencia de éxito con inhibidores de tirosina quinasa, vistas en leucemia mieloide crónica BCR-ABL, tumores del estroma gastrointestinal dependientes de KIT y PDGFRA **(4,5)** se pensó que este grupo de medicamentos podría tener una utilidad en el CPCNP. Gefitinib, el primer inhibidor tirosina quinasa con actividad sobre el EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) había demostrado ser útil en modelos preclínicos, donde tumores de pulmón sujetos a concentraciones significativas de este fármaco, entraban en arresto celular y apoptosis **(6)**. Sumado a que el EGFR se había encontrado en mayor concentración en tejido tumoral que en tejido sano **(7)**, se pensaba que esta molécula tenía el potencial de ser altamente efectivo. Esto llevó a los subsecuentes estudios en humanos, donde curiosamente se observaron respuestas dramáticas al inicio del tratamiento **(8)**. Lo paradójico de estos resultados es que solamente un restringido porcentaje de pacientes se beneficiaron, con un 28% de respuesta visto en pacientes tratados en Japón en contraposición a un 10% en Norteamericanos y Europeos **(9,10)**. Esta heterogeneidad planteó una incógnita sobre que factor tenían estos pacientes respondones lo que los condicionaba a un mejor desenlace clínico. La respuesta no se hizo esperar. A un año de la publicación de estos resultados divergentes, dos grupos en paralelo publicaron el descubrimiento de las mutaciones sensibilizantes del EGFR. En pacientes respondedores, ambos grupos lograron por medio de la secuenciación de Sanger identificar en el tejido tumoral una serie de variantes ubicadas entre los exones 18 a 21 de este gen que constituían cambios de un solo nucleótido (L858R, G719S) o pequeñas deleciones de los nucleótidos 746 a 759 **(11,12)**. Fue entonces en estudios clínicos siguientes que demostraron un claro beneficio cuando los pacientes presentaban este tipo de variantes y eran tratados con gefitinib en monoterapia **(13)**. Esta experiencia, más allá de haber encontrado una intervención en pacientes con CPCNP demostró que alteraciones moleculares individuales; distintas a las ubicuas como BCR-ABL, podrían condicionar la utilidad de nuevas clases de fármacos y, por ende, empezar a subclasificar los tumores con base en sus perfiles mutacionales se iba a convertir en una necesidad.

Tomando como base la experiencia adquirida con el proyecto Genoma Humano, el Centro de Genómica del Cáncer del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos de América, en asociación con el Instituto Nacional para la Investigación del Genoma Humano, lanzaron en 2006 el Atlas del Genoma del Cáncer o TCGA por sus siglas en inglés, con el objetivo de caracterizar inicialmente tres tumores, siendo estos el Glioblastoma, el cáncer escamocelular de pulmón y el carcinoma seroso de ovario. La fase II, iniciada en 2009 buscara llegar a caracterizar hasta 25 tumores, de los cuales sobrepasando las expectativas logró caracterizar 33 tipos, incluyendo 10 neoplasias consideradas raras **(14)**. Paralelo a este proyecto, liderado por el Instituto Sanger del Wellcome Trust en el Reino Unido, se adelantaba un esfuerzo similar. Uniendo esfuerzo de ambos grupos, los resultados fueron integrados junto con otras organizaciones y países en el Consorcio internacional del Genoma Del Cáncer el cual se encarga de ofrecer los datos al público **(15)**. Si bien se inició con estudio de secuenciación evaluando mutaciones puntuales, se integraron otras tecnologías emergentes para el momento pudiendo obtener información de expresión génica, variación en el número de copias, genotipado de variantes puntuales, metilación del DNA a escala de genoma y evaluación de micro RNAs **(15)**. Estos resultados, al ser analizados en conjunto bajo la estrategia de análisis de genoma completo (PCAWG por sus siglas en inglés), platearon la hipótesis que si bien el concepto de cáncer corresponde a un grupo heterogéneo de enfermedades, deben existir mecanismos moleculares comunes los cuales permiten evadir las limitantes del crecimiento celular organizado, alterar su microambiente favoreciendo su proliferación, ganar capacidad de invasión junto con potencial metastásico y finalmente, la evasión del sistema inmune, independiente de la patología. Los investigadores lograron identificar mutaciones "*drivers*" o conductoras los cuales se encargan de iniciar y promover los procesos oncogénicos en el 90% de las muestras **(16)**, siendo Her2 (*ERBB2*) y EGFR dos ejemplos clásicos de estas.

El descubrimiento de los diferentes genes conductores, así como la divergencia en perfiles mutacionales ha permitido el desarrollo de un gran

número de moléculas por patología. Por mencionar solamente unos ejemplos, en CPCNP contamos con medicamentos dirigidos contra EGFR, ALK, ROS1, NTRK1-3, BRAF, RET, MET, Her2 y KRAS con otras moléculas en desarrollo contra dianas como CLIP1, NGR, DDR, PIK3CA, entre otros, los cuales se actualizan día a día **(17)**. En cáncer de mama nuevas terapias las cuales actúan directamente sobre las vías mediadas por estrógenos y progestágenos, así como otras dianas de resistencia como mutaciones en ESR1 y AKT pueden ser moduladas. Adicionalmente, en pacientes con variantes patogénicas en los genes BRCA1/2 e incluso PALB2 existen nuevas opciones para aprovechar las consecuencias de estas variantes a nivel celular e inducir letalidad sintética **(18)**. Ejemplos como estos a través de diferentes patologías son cada vez más evidentes. Tumores como el cáncer de colon **(19)**, próstata **(20)**, carcinoma de la vía biliar **(21)**, urotelial **(22)**, páncreas **(23)**, melanoma **(24)** y otro sin número, han ganado nuevos potenciales terapéuticos basados en la inhibición y modulación de mutaciones específicas, de la mano del diagnóstico molecular de estas alteraciones.

Ha sido tan importante el entendimiento de las alteraciones moleculares, que, por primera vez en la historia priman, en ciertos casos, las mutaciones conductoras incluso sobre el diagnóstico histológico. Esto yendo en contra del axioma donde se requiere un diagnóstico histológico para condicionar un tratamiento. Axioma que traemos de las épocas de la quimioterapia citotóxica histología específica. La palabra en este contexto que reciben los marcadores es *"agnóstico"*. Para que un marcador logre este estado, su inhibición debe ser capaz de ofrecer un beneficio, como dicho previamente, independiente de su histología. Poder probar este concepto es difícil debido a que el diseño tradicional de los estudios clínicos se ha basado en el reclutamiento de pacientes por patología. Para enriquecer el número de sujetos con una enfermedad con un marcador específico, se ha planteado el diseño novedoso de dos tipos de estudios conocidos como ensayos de sombrilla y de canasta. El primero recluta dentro de una sola patología, por ejemplo, CPCNP y abre brazos experimentales basados en marcadores específicos. El segundo tipo, toma el nombre de canasta al reclutar pacientes con base en un marcador común, independiente de su diagnóstico histopatológico y ofrece el mismo tratamiento. Lo elegante de estos estudios radica no solo en su capacidad de enriquecer por marcadores, sino que, con datos preliminares de eficacia, permite abrir o cerrar brazos de forma adaptativa. Estos diseños han llevado a la aprobación de varias terapias por la FDA o EMA hasta la fecha, dependiendo de la indicación, siendo pembrolizumab y dostarlimab para tumores con inestabilidad de microsatélites, el primero adicionalmente en tumores con una alta carga molecular tumoral, al igual que larotrectrinib y entrectinib para tumores que alberguen fusiones en los genes NTRK1-3, dabrafenib y trametinib en mutaciones de BRAF V600E y finalmente selpercatinib para tumores con productos de fusión en RET. Otras indicaciones probables en el futuro incluyen ALK, Her2, FGFR y NRG **(25,26)**.

Todo esto ha sido posible por los avances en las técnicas de diagnóstico molecular como la reacción de la cadena de la polimerasa, la secuenciación de Sanger, de segunda y tercera generación y otras técnicas complementarias como la inmunohistoquímica y la hibridación in situ por fluorescencia. Son estas herramientas las que han sedimentado el pasado y presente de la oncología personalizada y sin duda condicionan y nos abren la puerta hacia su futuro**.**

El futuro

Entrando en materia de la presente reflexión, ver el futuro como sería, desde la óptica de la actualidad siempre ha tenido la limitante de que la innovación a futuro toma la forma de los elementos del presente. El mejor ejemplo de esto lo podemos ver en "De la tierra a la luna" de Julio Verne, donde sería la pólvora la tecnología que llevaría al hombre a orbitar este satélite. Debido a que para la época los cohetes no habrían sido inventados la visión del autor se limitó a un proyectil disparado de un cañón con sus tripulantes dentro de él **(27)**. Llevando esta analogía al ámbito de la medicina personalizada y diagnóstico molecular, existen ciertas tecnologías de implementación reciente que tal vez

sean la ciencia de cohetes o bien pueden caer en la visión del Gun Club de Baltimore. Habiendo disertado sobre el presente y la genómica como una herramienta empleada para el diagnóstico de precisión, existen otras metodologías que se derivan de esta. Lo que es común para todas ellas y oriente hacia el futuro, es que cada una de ellas permite una subclasificación más detallada de las diferentes patologías oncológicas.

Volviendo al ejemplo anterior del CPCNP con mutaciones en EGFR, es pertinente mencionar que más allá de estas alteraciones, empiezan a surgir en relevancia co-mutaciones como TP53 que dependiendo de la terapia demuestran una modificación del pronóstico, en este contexto, a uno desfavorable **(28)**. Adicionalmente es interesante como otros fenómenos como las mutaciones de resistencia intrínsecas del EGFR a inhibidores de tirosina quinasa de primera y segunda generación, tales como T790M, determinan en buena proporción el grado de respuesta **(29)**. Actualmente contamos con osimertinib, un inhibidor de tirosina quinasa de tercera generación que tiene la capacidad de actuar inhibiendo EGFR en presencia de T790M y en buena proporción de mutaciones de TP53, por lo que esto demuestra que el entendimiento y relevancia de ciertas alteraciones en términos de terapéutica también es fluctuante en el tiempo **(30)**. Más allá de las mutaciones puntuales y los rearreglos, empiezan a ganar relevancia otro tipo de alteraciones como variantes de número de copias, en donde se destaca la amplificación de MET como una de las más representativas en la generación de resistencia a inhibidores de EGFR **(31)**. En el ámbito de la práctica actual, la caracterización en profundo de la genómica permitirá supraseleccionar tratamientos con base en información cada vez más amplia a futuro. Bajo este orden de ideas, el futuro de la personalización se basará en la exploración de conocimiento.

La secuenciación de próxima generación (NGS) nos trajo hasta este punto en la historia basándose en la detección de alteraciones de la secuencia del genoma tumoral ya sea por secuenciación de ARN o de ADN. Sin embargo, los fenómenos oncogénicos son tan complejos que tal vez las alteraciones de la secuencia no sean el único conductor relevante. Para que una alteración en la secuencia del genoma se manifieste, se necesita que los genes afectados se encuentren expresados. Si tomamos las mutaciones del EGFR como ejemplo, no es suficiente que se tenga la alteración, si el receptor no se encuentra expresado. En CPCNP esto no es problema debido a que EGFR es un gen constitutivo de esta entidad **(8)**. Esto se entiende mejor en el caso de las mutaciones de los genes NTRK1-3, en donde las alteraciones puntuales posiblemente no causan un efecto oncogénico, así sean de ganancia de función. Una hipótesis que explica esto, es precisamente que aunque la secuencia se encuentre alterada, si el gen no se expresa, no lleva a su activación **(32)**. Este comportamiento se explica por el epigenotipo, o la firma de genes que se encuentran activados por medio de su expresión o ausentes por un silenciamiento, independiente de su secuencia **(33)**. El estudio de estas firmas se puede realizar por medio de transcriptómica. Esta disciplina estudia todos los transcritos de ARN mensajero (es decir, genes que se encuentran expresándose) de un tumor con el fin de evaluar el efecto funcional de su epigenotipo. Estos análisis han permitido subclasificar un mismo tumor en diferentes comportamientos clínicos, ser predictivos frente a la escogencia de terapias, determinar el origen en casos de tumores de primarios desconocidos e incluso encontrar mecanismos de resistencia a múltiples terapias **(34)**. Adicionalmente, se pueden determinar las vías de señalización, metabólicas, angiogénicas e incluso de reparación de ADN que el tumor está tomando y considerar una terapia que mejor se adapte a cada vía dominante **(35)**. Esto en conclusión nos demuestra que la transcriptómica será una parte fundamental junto con la genómica para la toma de decisiones a futuro.

Hasta este punto hemos hablado del estudio de las células tumorales. Sin embargo, esta patología no existe en aislamiento, sino que se encuentra en una estrecha relación con el paciente en términos de interacción con el nicho donde se encuentran las lesiones, el sistema inmune, los vasos sanguíneos e incluso otros componentes acompañantes tales como las plaquetas y metabolitos. A este componente que incluye este intricado ballet de actores se le conoce como el microambiente tumoral, el

cual ha demostrado ser un elemento fundamental en la terapéutica, en escenarios donde este puede favorecer la respuesta a un tratamiento o incluso inhibirlo **(36)**. En el caso del tratamiento con inmunoterapia se ha demostrado como la presencia de linfocitos reguladores, efectores agotados o citoquinas inhibitorias, en teoría, todos factores ajenos a la célula tumoral reducen sustancialmente el efecto de estos tratamientos. El entendimiento y la modulabilidad de este medio ha sido incorporado en la racional de nuevos terapéuticos y combinaciones tales como inmunoterapia con quimioterapia o antiangiogénicos, expansión de linfocitos infiltrantes tumorales y terapias celulares **(37)**. En términos de diagnóstico y personalización, la tecnología que tal vez permitirá entender y explotar al máximo el estudio de este componente, es la capacidad de obtener información de cada elemento, ya sea de la genómica o transcriptómica a resolución unicelular. En este tipo de estudios se puede identificar con buena confiabilidad las células que componen un tumor, diferenciando de si se tratan de células tumorales o del paciente. Adicionalmente se puede determinar la actividad de estas células, así como las vías dominantes de forma diferencial, por ejemplo, para cada tipo de componente del sistema inmune o incluso predecir los clonotipos de los receptores de células T y la carga antigénica del tumor. Es la capacidad de resolución tan amplia que se puede determinar geográficamente dentro de la lesión, las zonas de interacción con el sistema inmune, la localización de las regiones de transición de epitelio mesénquima, entre otros **(38)**. Este tipo de estudios permite encontrar tempranamente grupos celulares los cuales están desarrollando resistencia, por ejemplo a los inhibidores de tirosina quinasa, antes de un correlato clínico o progresión, en adición al mecanismo específico por el cual se está dando este fenómeno de tolerancia al tratamiento **(39)**. Este tipo de análisis hasta el momento se han reservado para el ámbito de la investigación, sin embargo, tienen un potencial inmenso de ser adoptados en la práctica clínica en un futuro.

Una de las tecnologías actuales la cual, al igual que las previamente mencionadas, se está cada día posicionando como una herramienta en el diagnóstico e incluso seguimiento de los pacientes, es la biopsia líquida. Las técnicas previamente mencionadas requieren de una muestra de tumor, lo que requiere de un procedimiento invasivo para obtener a éste. Esto para el monitoreo, corresponde a la necesidad de someter a los pacientes a biopsias o cirugías repetitivas las cuales cursan con riesgos inherentes a estas intervenciones. En otros casos, por la localización tumoral, no es posible acceder a ellas. Para resolver este inconveniente, se planteó el uso de la biopsia líquida, una técnica la cual se basa en la identificación de componentes tumorales en un fluido tales como sangre u orina. Debido al constante recambio celular tumoral, en adición a la formación de vesículas que empaquetan componentes tumorales conocidas como exosomas, se ha podido identificar por medio de esta técnica un sinnúmero de moléculas tales como ARN mensajero, microARNs, fragmentos de ADN, metabolitos, enzimas y demás, provenientes del tumor **(40)**. De esta forma los análisis expuestos que se realizan en las masas tumorales pueden en ser hasta cierto punto también realizados en muestras de sangre. Por otro lado, la persistencia de ADN tumoral circulante posterior a un tratamiento, cada vez está ganando más relevancia como un factor pronóstico y predictivo **(41)**. Adicionalmente, la facilidad que permite su toma en diferentes periodos de tiempo, la vuelve una herramienta para determinar el grado de respuesta, o resistencia emergente, en ausencia de lesiones clínicamente medibles, ganando importancia en el seguimiento de los pacientes y abriendo conceptos como enfermedad mínima residual en tumores sólidos **(42)**.

El futuro tal vez nos va a llevar a un nivel de ultra personalización nunca antes visto en la medicina. Si bien las técnicas nos permiten caracterizar, es tal vez el cambio en el pensamiento de cómo se toman decisiones con base en estas pruebas. Si algo nos ha demostrado el cáncer es que es una enfermedad en constante evolución y fenómenos ya sea genómicos o epigenotípicos no son estables a lo largo del curso de esta **(43)**. La selección de clones con base en mutaciones "driver", resistencia o la modificación de perfiles transcripcionales es constante, por lo que, en el futuro, especialmente con el incremento en la supervivencia de los pacientes, una

caracterización única, por más exhaustiva que sea, a la larga va a perder relevancia. Debido a estos los estudios clínicos adaptativos van a ganar importancia. En esta metodología mencionada previamente busca ajustar los diseños de los estudios a medida que los resultados van siendo manifiestos **(44)**. La novedad ocurre en la implementación de estudios de intercepción de cáncer, donde pacientes ya tratados, en el sentido clásico curados, que cursan con enfermedad mínima residual son llevados a tratamientos adicionales para erradicar estos remantes no evaluables. Lo que es interesante de estos estudios es que se basan en un resultado molecular para alocar tratamiento en este contexto **(45)**. Similar a esto, clonas de resistencia pueden llegar a ser intervenidas tempranamente solo con el correlato molecular antes del desarrollo de una progresión clínica. La efectividad de estas estrategias está por verse, pero si nos dejan una serie de pistas sobre el futuro. El curso del tratamiento a futuro de un paciente puede plantearse con la palabra "adaptativo". La **Figura 1** muestra como se integrarán estas herramientas al curso clínico de la enfermedad.

En este escenario hipotético se plantea un caso clínico. Al realizar la cirugía y extripar toda la enfermedad medible, se evidenció presencia de enfermedad mínima residual. Con base en esto, la probabilidad de recaída es alta por lo que el paciente ha de recibir adyuvancia. La decisión de tratamiento se tomó con base en las firmas moleculares y transcriptómicas de resistencia a las diferentes terapias. Este caso carecía de mutaciones accionables, sin embargo, mostraba un tumor proangiogénico y rico en linfocitos citotóxicos activos por lo que se decide iniciar combinación de inhibidores de tirosina quinasa con efecto anti VEGF1/2/3 y anti PD-1. En seguimiento por biopsia líquida, se identifica una ganancia de carga molecular sin correlato morfológico por lo que se decide una estrategia de interceptación y ofrecer tratamiento preventivo. Se documenta en el estudio de exosomas tumorales que el tumor ganó una translocación en RET y adicionalmente una activación de vías mitóticas y del ciclo celular. Por ahora considerando RET como un "driver" agnóstico, se inicia tratamiento contra esta alteración. En seguimiento existe una persistencia molecular tumoral por lo que se decide intensificar el tratamiento. Debido a que existen vías dominantes mitogénicas se continua el anti RET y se adiciona quimioterapia citotóxica. En controles siguientes el paciente demuestra

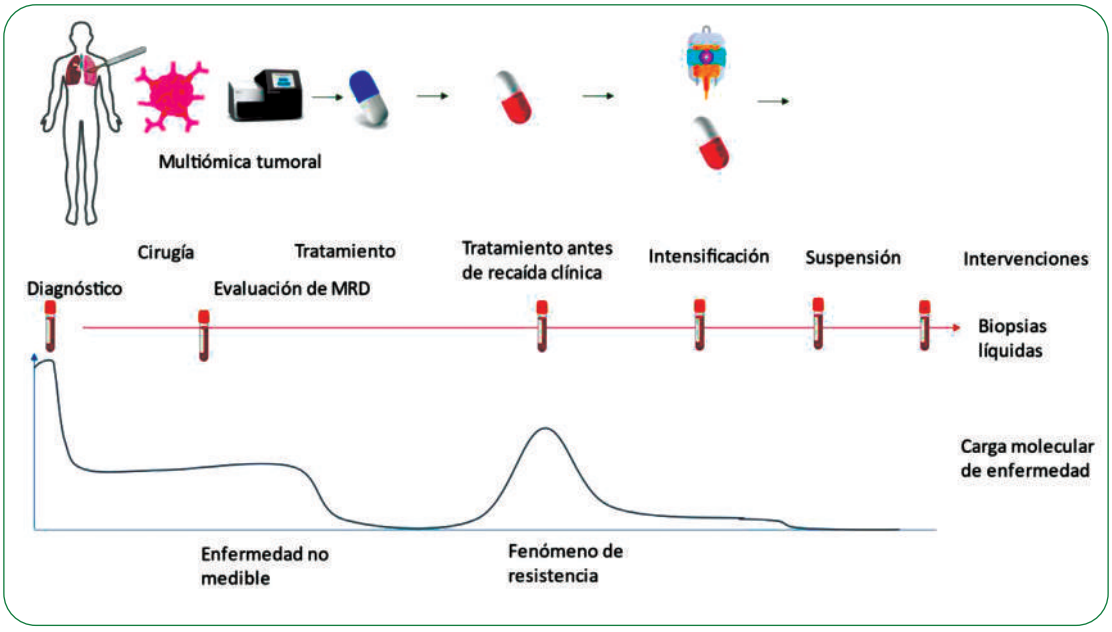


Figura 1. Curso clínico integrado en el futuro de la atención en cáncer.

Abreviaciones: MRD: Enfermedad mínima residual.

negativización molecular de la enfermedad por lo que se decide suspender el tratamiento. En controles a largo plazo no se evidencia positivización por lo que el paciente se considera curado.

Conclusión

Poder predecir el futuro de las diferentes intervenciones diagnósticas y terapéuticas es difícil. Sin embargo, podemos considerar que el grado de personalización a futuro va a ser cada vez más minucioso. Esto sin duda plantea otros dilemas que posiblemente sean respondidos en el futuro tales como los diseños de estudios clínicos que permitan evaluar la utilidad de medicamentos ultra dirigidos con pocos pacientes, así como la integración de información clínica masiva con el fin de dilucidar el impacto de la gran cantidad de señales multiómicas y llevar a la práctica clínica la adaptabilidad de la toma de decisiones, así como el cáncer también se adapta a ellas. Es por eso por lo que tal vez no consideremos en el futuro el término oncología personalizada sino mas bien, oncología predictiva y adaptativa.

Referencias

1. *Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2017;376(10):917–27.*
2. *Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ, De Fendi LI, Soares FV. Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. BMC Cancer. 2007;7:153.*
3. *Fenchel K, Sellmann L, Dempke WCM. Overall survival in non-small cell lung cancer-what is clinically meaningful? Transl Lung Cancer Res. 2016;5(1):115–9.*
4. *Druker BJ. STI571 (Gleevec) as a paradigm for cancer therapy. Trends Mol Med. 2002;8(4 Suppl):S14-18.*
5. *Demetri GD. Targeting c-kit mutations in solid tumors: scientific rationale and novel therapeutic options. Semin Oncol. 2001;28(5 Suppl 17):19–26.*
6. *Wakeling AE, Guy SP, Woodburn JR, Ashton SE, Curry BJ, Barker AJ, et al. ZD1839 (Iressa): an orally active inhibitor of epidermal growth factor signaling with potential for cancer therapy. Cancer Res. 2002;15;62(20):5749–54.*
7. *Rusch V, Baselga J, Cordon-Cardo C, Orazem J, Zaman M, Hoda S, et al. Differential expression of the epidermal growth factor receptor and its ligands in primary non-small cell lung cancers and adjacent benign lung. Cancer Res. 1993;53(10 Suppl):2379–85.*
8. *Pao W, Miller VA, Kris MG. "Targeting" the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase with gefitinib (Iressa) in non-small cell lung cancer (NSCLC). Semin Cancer Biol. 2004;14(1):33–40.*
9. *Kris MG, Natale RB, Herbst RS, Lynch TJ, Prager D, Belani CP, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. JAMA. 2003;290(16):2149–58.*
10. *Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JY, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [corrected]. J Clin Oncol. 2003;21(12):2237–46.*
11. *Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatu¬la S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med. 2004;350(21):2129–39.*
12. *Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science. 2004;304(5676):1497–500.*
13. *Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med. 2009;361(10):947–57.*
14. *Hutter C, Zenklusen JC. The Cancer Genome Atlas: Creating Lasting Value beyond Its Data. Cell. 2018;173(2):283–5.*
15. *Covell DG. Data Mining Approaches for Genomic Biomarker Development: Applications Using Drug Screening Data from the Cancer Genome Project and the Cancer Cell Line Encyclopedia. PLoS One. 2015;10(7):e0127433.*
16. *ICGC/TCGA Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes Consortium. Pan-cancer analysis of whole genomes. Nature. 2020;578(7793):82–93.*
17. *Xiao Y, Liu P, Wei J, Zhang X, Guo J, Lin Y. Recent progress in targeted therapy for non-small cell lung cancer. Front Pharmacol. 2023;14:1125547.*
18. *Ye F, Dewanjee S, Li Y, Jha NK, Chen ZS, Kumar A, et al. Advancements in clinical aspects of targeted therapy and immunotherapy in breast cancer. Mol Cancer. 2023;22(1):105.*
19. *Ohishi T, Kaneko MK, Yoshida Y, Takashima A, Kato Y, Kawada M. Current Targeted Therapy for Me¬tastatic Colorectal Cancer. Int J Mol Sci. 2023;24(2):1702.*

20. *Sorrentino C, Di Carlo E. Molecular Targeted Therapies in Metastatic Prostate Cancer: Recent Advances and Future Challenges. Cancers (Basel). 2023;15(11):2885.*

21. *Du J, Lv X, Zhang Z, Huang Z, Zhang E. Revisiting targeted therapy and immunotherapy for advanced cholangiocarcinoma. Front Immunol. 2023;14:1142690.*

22. *Katims AB, Reisz PA, Nogueira L, Truong H, Lenis AT, Pietzak EJ, et al. Targeted Therapies in Advanced and Metastatic Urothelial Carcinoma. Cancers (Basel). 2022;14(21):5431.*

23. *Brown TJ, Reiss KA, O'Hara MH. Advancements in Systemic Therapy for Pancreatic Cancer. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2023;43:e397082.*

24. *Qin Z, Zheng M. Advances in targeted therapy and immunotherapy for melanoma (Review). Exp Ther Med. 2023;26(3):416.*

25. *Mansinho A, Fernandes RM, Carneiro AV. Histology- Agnostic Drugs: A Paradigm Shift-A Narrative Review. Adv Ther. 2023;40(4):1379–92.*

26. *Tateo V, Marchese PV, Mollica V, Massari F, Kurzrock R, Adashek JJ. Agnostic Approvals in Oncology: Getting the Right Drug to the Right Patient with the Right Genomics. Pharmaceuticals (Basel). 202319;16(4):614.*

27. *De la tierra a la luna. Primera edición: noviembre de 2019. Madrid: Nørdica; 2019.*

28. *Sun H, Ren P, Chen Y, Lan L, Yan Z, Yang Y, et al. Optimal therapy for concomitant EGFR and TP53 mutated non-small cell lung cancer: a real-world study. BMC Cancer. 2023;23(1):198.*

29. *Lettig L, Sahnane N, Pepe F, Cerutti R, Albeni C, Franzi F, et al. EGFR T790M detection rate in lung adenocarcinomas at baseline using droplet digital PCR and validation by ultra-deep next generation sequencing. Transl Lung Cancer Res. 2019;8(5):584–92.*

30. *Chen L, Mu X, Wu H, Zhao Y. Association between TP53 mutations and efficacy of Osimertinib for brain metastasis from EGFR-mutant lung cancer. Annals of Oncology. 2019;30:v149.*

31. *Coleman N, Hong L, Zhang J, Heymach J, Hong D, Le X. Beyond epidermal growth factor receptor: MET amplification as a general resistance driver to targeted therapy in oncogene-driven non-small-cell lung cancer. ESMO Open. 2021;6(6):100319.*

32. *Rogers C, Morrissette JJD, Sussman RT. NTRK point mutations and their functional consequences. Cancer Genet. 2022;262–263:5–15.*

33. *Jones PA, Baylin SB. The epigenomics of cancer. Cell. 2007;128(4):683–92.*

34. *Tsimberidou AM, Fountzilas E, Bleris L, Kurzrock R. Transcriptomics and solid tumors: The next frontier in precision cancer medicine. Semin Cancer Biol. 2022;84:50–9.*

35. *de Joode K, van de Geer WS, van Leenders GJLH, Hamberg P, Westgeest HM, Beeker A, et al. The genomic and transcriptomic landscape of advanced renal cell cancer for individualized treatment strategies. Sci Rep. 2023;13(1):10720.*

36. *Sadeghi Rad H, Monkman J, Warkiani ME, Ladwa R, O'Byrne K, Rezaei N, et al. Understanding the tumor microenvironment for effective immunotherapy. Med Res Rev. 2021;41(3):1474–98.*

37. *Murciano-Goroff YR, Warner AB, Wolchok JD. The future of cancer immunotherapy: microenvi¬ronment-targeting combinations. Cell Res. 2020;30(6):507–19.*

38. *Li R, Ferdinand JR, Loudon KW, Bowyer GS, Laidlaw S, Muyas F, et al. Mapping single-cell transcriptomes in the intra-tumoral and associated territories of kidney cancer. Cancer Cell. 2022;40(12):1583- 1599. e10.*

39. *Aissa AF, Islam ABMMK, Ariss MM, Go CC, Rader AE, Conrardy RD, et al. Single-cell transcriptional changes associated with drug tolerance and response to combination therapies in cancer. Nat Commun. 2021;12(1):1628.*

40. *Lone SN, Nisar S, Masoodi T, Singh M, Rizwan A, Hashem S, et al. Liquid biopsy: a step closer to transform diagnosis, prognosis and future of cancer treatments. Mol Cancer. 2022;21(1):79.*

41. *Song Y, Hu C, Xie Z, Wu L, Zhu Z, Rao C, et al. Circulating tumor DNA clearance predicts prognosis across treatment regimen in a large real-world longitudinally monitored advanced non-small cell lung cancer cohort. Transl Lung Cancer Res. 2020;9(2):269–79.*

42. *Boonstra PA, Wind TT, van Kruchten M, Schuuring E, Hospers GAP, van der Wekken AJ, et al. Clinical utility of circulating tumor DNA as a response and follow-up marker in cancer therapy. Cancer Metasta¬sis Rev. 2020;39(3):999–1013.*

43. *Ben-David U, Beroukhim R, Golub TR. Genomic evolution of cancer models: perils and opportunities. Nat Rev Cancer. 2019;19(2):97–109.*

44. *Pallmann P, Bedding AW, Choodari-Oskooei B, Dimairo M, Flight L, Hampson LV, et al. Adaptive designs in clinical trials: why use them, and how to run and report them. BMC Med. 2018;16(1):29.*

45. *Spreafico A, Hansen AR, Abdul Razak AR, Bedard PL, Siu LL. The Future of Clinical Trial Design in Oncology. Cancer Discov. 2021;11(4):822–37.*

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Avances y futuro del tratamiento de los sarcomas

Advances and future of the treatment of sarcomas

Jorge Aponte-Monsalve[1-3], Felipe Bolaños-Losada[1,2]

1. Departamento de Oncología Clínica, Centro Javeriano de Oncología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia
2. Departamento de Oncología Clínica, Clínica Universitaria Colombia, Bogotá, Colombia
3. Unidad Funcional de tejidos blandos, Centro Javeriano de Oncología, Hospital Universitario san Ignacio, Bogotá, Colombia

Resumen

Los sarcomas son tumores raros representan el 1% de las neoplasias en los adultos. Son una entidad heterogénea, con un comportamiento biológico diverso. Se pueden presentar en cualquier parte del cuerpo se estima que 75% son sarcomas de tejidos blandos (STBs), 15% corresponden a GIST y 10% a osteosarcomas y otros tumores óseos. Su clasificación está basada en características morfológicas, de inmunohistoquímica y moleculares. Al ser una patología rara representa un reto frente a la atención de los pacientes, su abordaje diagnóstico y terapéutico requiere un manejo multidisciplinario e integral, que incluye el entrenamiento del cuerpo médico, la formación de grupos de excelencia en atención de sarcomas, el conocimiento de la epidemiologia local, el acceso a nuevas terapias a métodos diagnósticos y a investigación clínica. Este manuscrito abordará los aspectos claves en la epidemiológica, etiología, clasificación, estadificación y tratamiento actualizado en los principales sarcomas.

Palabras claves: Sarcoma; Sarcoma de Tejidos Blandos; Osteosarcoma; Tratamiento; Adyuvante; Neoadyuvante.

Recibido:
Enero 15, 2024

Aceptado:
Enero 18, 2024

Correspondencia:
jeaponte@keralty.co

DOI: 10.56050/01205498.2376

Abstract

Sarcomas are rare tumors, representing 1% of neoplasms in adults. They are a heterogeneous entity, with diverse biological behavior. They can occur in any part of the body, it is estimated that 75% are soft tissue sarcomas (STS), 15% GIST and 10% to osteosarcomas and other bone tumors. Its classification is based on morphological, immunohistochemical and molecular characteristics. As a rare pathology represents a challenge for patient care, its diagnostic and therapeutic approach requires multidisciplinary and comprehensive management, which includes training of the medical staff, the formation of groups of excellence in sarcoma care, knowledge of local epidemiology, access to new therapies, diagnostic methods, and clinical research. This manuscript will address the key aspects in the epidemiology, etiology, classification, staging and updated treatment in the main sarcomas.

Keywords: Sarcoma; Soft-Tissue Sarcoma; Osteosarcoma; Treatment; Adyuvant; Neoadyuvant.

Introducción

Los sarcomas representan el 1% de todos los canceres, con una incidencia de 9 casos por 100 habitantes por año y 28 mil casos año en Europa. Datos de incidencia en América latina son difícil de precisar por el subregistro, sin embargo los reportado recientemente en la publicación de Latin American Cooperative Oncology Group (LACOG) con incidencia de sarcomas de tejidos blandos de 0,2/100.000 mujeres en Jau-Brasil y 2,9/100.000 hombres en Cali-Colombia **(1)**. Los sarcomas se pueden presentar en todas las edades con incidencia máxima a los 50 años, 22% en menores de 34 años, en niños se presenta en edades de (1 a 14 años) donde la incidencia es más alta en hombres que en mujeres. La mortalidad es 1,5% por cáncer y la edad media de muerte es 65 años sin embargo llega a ser de 10,7% en menores de 34 años **(2)**. Los sarcomas se originan del mesodermo o del ectodermo en contraste con los carcinomas que derivan del endodermo tienen un especto histopatológico muy amplio y pueden estar localizados en cualquier parte del cuerpo, adicionalmente tienen un comportamiento biológico muy diverso. Las muertes anuales a nivel mundial son de 8,9 millones. Con cifras en Europa cerca de 1.8 millones año, la supervivencia a 5 años es de 55% **(3)**.

Los sarcomas son una entidad significativamente heterogénea se han descrito más de 80 diferentes tipos. Su clasificación está basada en características morfológicas, de inmunohistoquímica y moleculares **(1)**. Los pacientes con sarcomas se ven enfrentados a inadecuada información frente su condición, además de limitado acceso a centros de excelencia en sarcomas. La heterogeneidad de los sarcomas limita los esfuerzos en investigación es por esta razón que desde el 2017 se creó la política de lista de chequeo de grupos de expertos en sarcomas que incluyen 5 variables. (I) Cada país debe tener por lo menos un centro acreditado para tratamiento de sarcomas. (II) Los especialistas deben tener acceso a entrenamiento especializado. (III) Los pacientes deben recibir un cuidado multidisciplinario por el equipo de sarcomas. (IV) Se deben promover los incentivos de investigación e innovación en el cuidado de pacientes con sarcomas. (V) Los pacientes con sarcomas deben tener un acceso rápido a tratamientos más efectivos **(2)**. Cerca de 75% de sarcomas corresponde a STBs dentro de los más frecuentes se encuentran liposarcomas y leiomiosarcomas, 15% a tumores del estroma gastrointestinal (GIST) y 10% a sarcomas óseos **(3)**. Se han descrito características raciales en sarcoma de Ewing el cual es más frecuente en población caucásica en comparación con poblaciones asiáticas

o africanas. Los americanos caucásicos presentan un riesgo 9 veces superior de desarrollar sarcoma de Ewing frente a afro-americanos, por otra parte los ratios de condrosarcoma son mayores en población americana que en población asiática. Se ha descrito mayor incidencia de STBs en personas de raza negra (5,1/100.000 habitantes), seguidos por personas de raza blanca (4,5/100.000 habitantes). En India/Asia Pacífico la incidencia es de 2,8/100.000 **(4,5)**. Los registros de casos de sarcomas están principalmente representados por el SEER (The Surveillance, Epidemiology, and End Results), el NCI (National Cancer Institute), la IARC (International Association of Cancer Registries) de la OMS (Organización Mundial de Salud) **(6)** y la European Network of Cancer Registries **(7)**. En América latina los datos que tenemos son aportados por LACOG **(1)**.

Etiología

No existe una etiología definida, pero se han estudiado múltiples asociaciones causales y factores predisponentes como:

- **Hormonas femeninas y factores reproductivos:** Ha sido descrita una asociación con el riesgo de desarrollar un sarcoma de partes blandas en mujeres con un primer embarazo a una edad >29 años **(8)**.
- **Infección:** El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida supone un riesgo 100.000 veces superior para desarrollar Sarcoma de Kaposi **(1)**, sin embargo, el SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Humano) es el agente causal del Sarcoma de Kaposi ni tampoco la presencia del VIH **(2)**. El Virus del Herpes Humano 8 (VHH8) se asocia con un aumento del riesgo de Sarcoma de Kaposi en pacientes tanto VIH+ como VIH-. Un único estudio también encontró asociación con otros virus **(3)** como el herpes zoster (OR ajustado 2,3, IC95% 1,1-4,9), la varicela (OR ajustado 2,1, IC95% 1,2-4,1), y el mixovirus de la parotiditis (OR ajustado 2,0, IC95% 1,1-3,8) **(9)**.
- **Riesgos ocupacionales:** El Proyecto del Nordic Occupational Cancer. Informó mayor ratio de incidencia estandarizada en hombres trabajadores de la salud (radiólogos, médicos nucleares y técnicos), militares, pescadores y conductores **(10)**.
- **Sustancias químicas y pesticidas**: Un estudio de casos y controles realizado en Suecia reporto la asociación con un incremento del riesgo de STBs con la exposición a clorofenol (OR ajustado 1,79, IC95% 1,10-2,88) y este riesgo era proporcional al tiempo de exposición **(11)**.
- **Radiación:** Altas dosis de radiación se asocian con un incremento del riesgo de tanto STBs como de sarcomas óseos. El riesgo aumenta con la dosis recibida Este riesgo también es específico para supervivientes de cáncer infantil **(12,13)**. Como consideraciones en cuanto a los factores de riesgo podemos concluir que hay nivel de evidencia débil de los estudios reportados, no hay validaciones en estudios independientes con un número suficiente de casos donde la evidencia es fuerte en nivel de evidencia para VHH8 y sarcoma de Kaposi, y radiación con el desarrollo de sarcomas.

Origen, clasificación y biología molecular de los sarcomas

Los sarcomas se originan del mesodermo, que es una de las tres hojas embrionarias que se forman durante la 3ª semana del desarrollo embrionario el mesodermo da lugar a la mayor parte de los tejidos mesenquimales del adulto. Los tumores se clasifican según la célula y el tejido de origen la **Tabla 1** resume los principales subtipos histológicos de los STBs. En la **Figura 1** se puede ver la taxonomía de los sarcomas de tejidos blandos.

Las translocaciones son eventos clonales específicos de subtipo tumoral, no se encuentran presentes en todos los sarcomas, la mayoría de las translocaciones cromosómicas producen activación oncogénica que es crucial en el proceso de transformación tumoral. En cuanto a la agrupación biológica de los sarcomas se clasifican en:

- Sarcomas con genoma simple los cuales representan 1/3 de los casos, se caracterizan por

Tumores adipocíticos	Liposarcoma bien diferenciado Liposarcoma Desdiferenciado Liposarcoma Pleomórfico Liposarcoma Mixoide
Tumores del músculo liso	Leiomiosarcoma
Tumores del músculo esquelético	Rabdomiosarcoma embrionario Rabdomiosarcoma alveolar Rabdomiosarcoma pleomórfico
Tumores de origen vascular	Angiosarcoma Sarcoma de Kaposi
Sarcoma de la vaina nerviosa periférica	Tumor maligno de la vaina nerviosa periférica (TMVNP)
Tumores fibroblásticos/miofibroblásticos	Tumor desmoide Dermatofibrosarcoma protuberans Tumor fibroso solitario Tumor inflamatorio miofibroblástico Mixofibrosarcoma
Sarcomas del hueso	Condrosarcoma Osteosarcoma Cordoma
Otros	Tumores del estroma gastrointestinal (GIST) Sarcoma de Ewing Sarcoma sinovial

Tabla 1. Principales subtipos histológicos de los sarcomas.

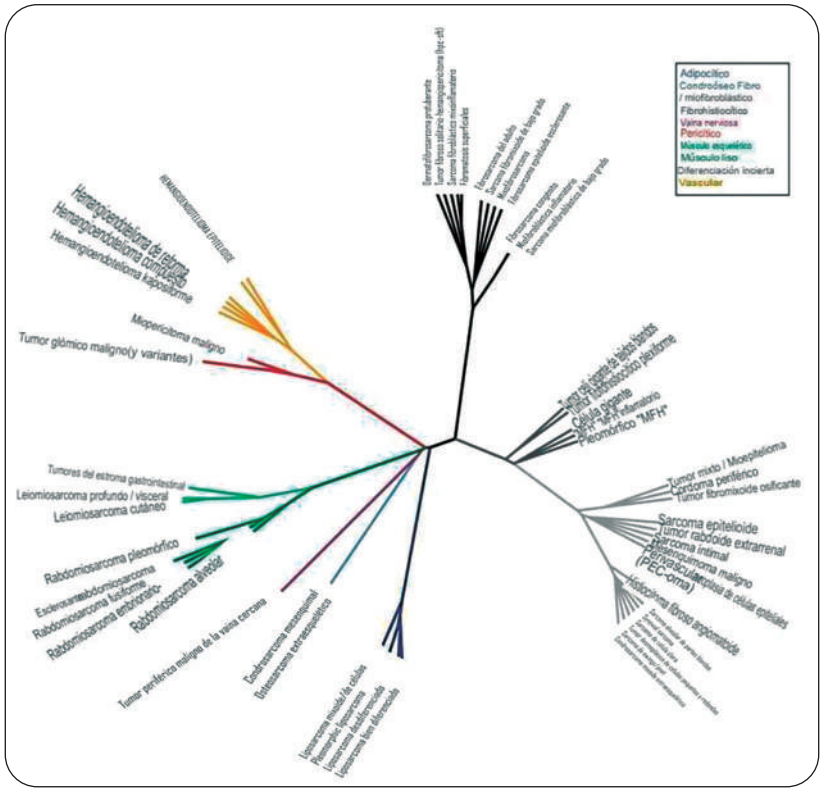


Figura 1. Taxonomía de los sarcomas de tejidos blandos (STBs) (adaptado con autorización de Taylor BS, Barretina J, Maki RG, Antonescu CR, Singer S, Ladanyi M. Advances in sarcoma genomics and new therapeutic targets. Nat Rev Cancer. 2011 Jul 14;11(8):541-57. doi: 10.1038/nrc3087. Erratum in: Nat Rev Cancer. 2011;11(9):685.).

un cariotipo diploide, además de alteraciones genéticas simples que aparecen de novo, alteraciones genéticas específicas y recurrentes, translocaciones y alteraciones oncogénicas en vías de señalización ejemplo de este caso es el sarcoma de Ewing t:(11,22) EWS-FLI o el tumor fibroso solitario con fusión de NAB2-STAT6.

- Sarcomas con genoma complejo: los cuales con 2/3 de los casos, tienen un evento iniciador desconocido, tiene cariotipos complejos mal balanceados, se caracterizan por inestabilidad genómica con múltiples aberraciones cromosómicas no recurrentes y disfunción telomérica, como ejemplo el leiomiosarcoma uterino **(14)**. En la **Tabla 2** se describen las principales fusiones incluyendo las de mal pronóstico en el sarcoma de Ewing, el rabdomiosarcoma alveolar y el sarcoma sinovial.

Síndromes familiares y asociación a sarcomas

Se han descrito diversos síndromes familiares con asociación a sarcomas como la Neurofibromatosis (NF1) o Enfermedad de Recklinghausen con patrón de herencia autosómica dominante la cual tiene una Incidencia 1/3500 personas secundaria a mutación en *NF1* gen localizado en el cromosoma 17q11.2 y que contiene 60 exones dentro de los cuales se encuentran también los genes *OMGP, EV12A y EV12B NF1* codifica para la proteína Neurofibrina expresada en la mayoría de células. Se asocia con el tumor maligno de la vaina del nervio periférico (TMVNP). La prevalencia es del 10% y en el GIST del 5-25% **(15)**.

Síndrome de Li-Fraumeni fue descrito en 1969 tras el estudio de 600 familias con niños afectos de linfoma de Hodgking se asocia con aumento del riesgo de numerosos tumores: STBs, osteosarcoma, tumores cerebrales, cáncer de mama en mujeres premenopáusicas, cáncer adrenocortical, leucemia, carcinoma adrenocortical y carcinoma bronquioalveloar entre otros. Se trata de Portadores heterocigotos para la mutación en el gen *TP53* con herencia autosómica dominante. El diagnostico se establece mediante los criterios de Chompret. Mutaciones de *TP53* en la línea germinal también han sido descritas en el 3-10% de niños con rabdomiosarcoma y osteosarcoma, y se asocian con una edad más temprana. Es importante resaltar que El 30-60 % de los STBs tienen mutación somática en *TP53* **(16)**.

Retinoblastoma (Rb) se trata de un raro tumor hereditario (40%), o no, que se desarrolla en las células de la retina tiene una Incidencia 1/20.000. *RB1 localizado en el cromosoma 13q14 Rb1* función de control del ciclo celular favoreciendo la transición de la fase G1 a S (síntesis de ADN) los supervivientes de retinoblastoma tienen aumento de riesgo de segundas neoplasias con riesgo de más de 500 veces para osteosarcoma y riesgo elevado para STBs. En el tratamiento del Rb debe evitarse la radioterapia si es posible para no favorecer segundas neoplasias **(17,18)**.

La Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF) se asocia con el síndrome de cáncer colorrectal heredi-

Sarcoma	Tipo de fusión	Pronostico
Sarcoma de Ewing	EWS-FLI 1 tipo I	
	EWS-FLI 1 (Otras)	Adverso
Rabdomiosarcoma Alveolar	PAX3-FKHR	Adverso
	PAX7-FKHR	
Sarcoma sinovial	SYT-SSX1	Adverso
	SYT-SSX1	

Tabla 2. Principales fusiones génicas del sarcoma de Ewing, el rabdomiosarcoma alveolar y el sarcoma sinovial.

tario caracterizado por el desarrollo de múltiples pólipos. Con patrón de herencia autosómica dominante con una penetrancia de prácticamente 100%. Todos los portadores desarrollarán cáncer de colon antes de la 5º década de su vida se caracteriza por mutaciones en la línea germinal del gen *APC,* fundamental en la vía de señalización Wnt. Tiene predisposición a otras neoplasias entre ellas Tumores desmoides (o también llamada fibromatosis agresiva). El riesgo de desarrollo de tumores desmoides a lo largo de la vida es del 15% para los portadores de mutaciones en el gen *APC* y la incidencia de PAF entre afectos de tumores desmoides es del 7,5% Los tumores desmoides asociados a PAF son diferentes genética y fenotípicamente de los esporádicos, donde los esporádicos tiene Mutaciones en B-catenina un 5% son intraabdominales y con de baja morbilidad mientras los asociados a PAF tienen mutaciones en APC son 80% Intraabdominales tienen una elevada morbilidad **(19,20)**.

Las Esclerosis Tuberosa es una enfermedad multisistémica que afecta de forma invariable al sistema nervioso con patrón de herencia autosómica dominante se caracteriza por mutaciones en la línea germinal en los genes *TSC1* y *TSC2* (reguladores negativos de la vía mTOR). Tiene asociación con Tumores intracraneales: Astrocitomas de células gigantes subependimales y tumores extracraneales: Tumores de células epitelioides perivasculares (PEComas) con una incidencia 200 casos mundiales/año, la mayoría esporádicos **(21)**.

La estadificación se realiza de acuerdo con AJCC/TMN 8th en la **Tabla 3** para extremidades y tronco y la **Tabla 4** para tumores retroperitoneales donde se conserva la misma clasificación T que para los sarcomas de extremidades la cual paso de 2 a 4 categorías, y se incluye un nomograma para mejorar la clasificación pronóstica **Figura 2.**

Factores pronóstico

Se han descrito diversos estudios para determinar los factores pronósticos en los STBs localizados de las extremidades, pero muchos de ellos con numero bajo de casos (<300 pacientes). El estudio de MSKCC: 478 pacientes (1968-1978) **(1)**. La definición de pacientes de alto riesgo está condicionada por estas variables: Tamaño > 5 cm, Alto grado, Localización profunda, estos datos fueron confirmados por la serie de 546 pacientes federación francesa de cáncer **(22)**. En pacientes con STBs de extremidades la recidiva local es más frecuente en casos de: edad >50, recidiva local en el momento diagnóstico, márgenes positivos, la recidiva a distancia está relacionada a Tamaño tumoral >5 cm, alto grado, localización profunda, histología de tipo leiomiosarcoma **(22)**.

El grado histológico es un factor pronóstico muy importante de probabilidad de metástasis. Hay dos sistemas para definirlo NCI (National Cancer Institute) tiene en cuenta el índice mitotico necrosis y diferenciación tumoral y FNCLCC (Fédération Nationale de Centres de Luttle Contre le Cancer) que evalúa índice mitótico, subtipo histológico, necrosis, celularidad y pleomorfismo nuclear. FNCLCC tiene mejor correlación con supervivencia

Estado	T	N	M	G
IA	T1	N0	M0	G1, GX
IB	T2, T3,T4	N0	M0	G1, GX
II	T1	N0	M0	G2, G3
IIIA	T2	N0	M0	G2, G3
IIIB	T2, T4	N0	M0	G2, G3
IV	Cualquier T	N1	M0	Cualquier G
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier G

Tabla 3. Estadificación de acuerdo con AJCC/TMN 8th para los STBs de las extremidades y el tronco.

Estado	T	N	M	G
IA	T1	N0	M0	G1, GX
IB	T2, T3,T4	N0	M0	G1, GX
II	T1	N0	M0	G2, G3
IIIA	T2	N0	M0	G2, G3
IIIB	T2, T4	N0	M0	G2, G3
IV	Cualquier T	N1	M0	Cualquier G
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier G

Tabla 4. Estadificación de acuerdo con AJCC/TMN 8th para los sarcomas retroperitoneales.

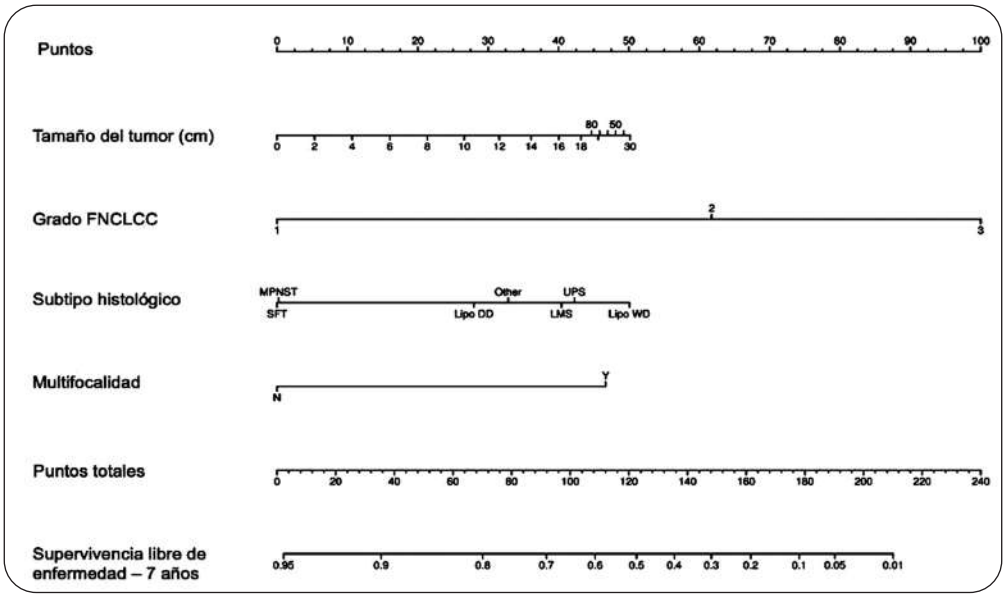


Figura 2. Nomograma para la estratificación de los sarcomas retroperitoneales (adaptado con autorización de Raut CP, Miceli R, Strauss DC, Swallow CJ, Hohenberger P, van Coevorden F, et al. External validation of a multi-institutional retroperitoneal sarcoma nomogram. Cancer. 2016 May 1;122(9):1417-24. doi: 10.1002/cncr.29931.).

global. Se deben graduar sólo los tumores primarios no tratados, la medición se debe realizar en tejido representativo y en material no degradado, el grado no sustituye el tipo histológico es importante especificar que no se aplica a todos los tumores. En algunos no tiene valor pronóstico como TVNP, liposarcoma bien diferenciado, tumores células redondas, el rabdomiosarcoma, angiosarcoma, condrosarcoma mixoide extra esquelético, alveolar, células claras o el sarcoma epitelioide **(23)**. En cuanto al tamaño tumoral el punto de corte de riesgo es 5 cm, pero a mayor tamaño hay mayor riesgo de diseminación. Tumores de 15 cm tienen riesgo diseminación > 60% **(24)**. En cuanto a localización la supervivencia es mayor en tumores de extremidades y tronco vs en tumores viscerales o retroperitoneales **(25)**.

Al describir los factores moleculares la firma genómica CINSARC reclasifica los grados 2 y 3 en buen y mal pronóstico, se desconoce si la firma puede ser predictora de respuesta a quimioterapia, se encuentran estudios en curso para responder este interrogante **(25)**. El Genomic Grade Index (GGI) es una firma genómica de 108 genes mRNA evaluó tumores grado 1 a 3 fue capaz de estratificar en alto o bajo y el riesgo de metástasis **(26)**. La hipoxia intratumoral es un factor pronóstico adverso Múltiples estudios evalúan la expresión de genes involucrados en la hipoxia con el pronóstico **(27)**. se han descrito otros factores moleculares como las translocaciones, donde la mayoría de los casos no está relacionada con el pronóstico. Sin embargo hay algunas asociaciones descritas: Rabdomiosarcomas PAX3-FKHR con peor supervivencia, FUS-CHOP en liposarcoma mixoide se asocia con mejor respuesta a trabectedina, la alta expresión de FGFR se relaciona con peor pronóstico en TVNP, la hipermetilación Rassfia con peor pronóstico en liposarcomas, Hiperactivación vía Ras/Mapk se relaciona con peor pronóstico en sarcoma pleomórfico indiferenciado **(28–30)**. Los factores pronósticos en sarcomas de retroperitoneo son: el tipo histológico, el grado, los márgenes quirúrgicos y si hay evidencia de enfermedad metastásica M1 **(31)**.

En el osteosarcoma el principal factor pronóstico es la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante donde los buenos respondedores son quienes tienen mejor pronostico, No existen biomarcadores para predecir la respuesta al tratamiento **(32)**. En cuanto a otros factores de riesgo en osteosarcoma localización axial peor pronóstico vs extremidades. Ha sido reportado un menor riesgo de recurrencia para el osteosarcoma fibroblástico y telangiectásico, y una peor respuesta a la quimioterapia para el condroblástico el cual se asocia a peor pronóstico. La cirugía radical vs conservadora no influye en el pronóstico. La fosfatasa alcalina y la deshidrogenasa láctica (LDH) elevadas se relacionan con un pronóstico adverso. La PgP (Glicoproteína-P) (ABCB1 gen), la Sobreexpresión produce reducción entrada de fármacos al interior de la célula y un aumento de su expulsión lo cual se traduce en un mecanismo de resistencia a la quimioterapia **(33–38)**. En la **Tabla 5** se describen los tipos de respuesta patológica a la quimioterapia en osteosarcoma.

Salzer-Kuntschik	Picci	Huvos
No cédulas viables	Respuesta completa: no existe tumor	IV- No evidencia histológica de tumor viable
II- Células viables sueltas /clústeres de <0,5 cm	Buena respuesta: necrosis del 90-99%	III- Focos sueltos de células tumorales viables
III- Tumor viable <10%	Adecuada respuesta: necrosis del 60-89%	II- Áreas de necrosis, pero presencia de tumor viable
IV- Tumor viable 10-50%	Mala respuesta: <60% necrosis	I- Poco o ningún efecto de la quimioterapia
V- Tumor viable > 50%		
VI- Ningún efecto de la quimioterapia		

Tabla 5. Clasificaciones de respuesta patológica a la quimioterapia en osteosarcomas (adaptado de Salzer-Kuntschik M, Delling G, Beron G, Sigmund R. Morphological grades of regression in osteosarcoma after polychemotherapy - study COSS 80. J Cancer Res Clin Oncol. 1983;106 Suppl:21-4. doi: 10.1007/BF00625047.; Picci P, Rougraff BT, Bacci G, Neff JR, Sangiorgi L, Cazzola A, et al. Prognostic significance of histopathologic response to chemotherapy in nonmetastatic Ewing's sarcoma of the extremities. J Clin Oncol. 1993 Sep;11(9):1763-9. doi: 10.1200/JCO.1993.11.9.1763.; Huvos AG, Rosen G, Marcove RC. Primary osteogenic sarcoma: pathologic aspects in 20 patients after treatment with chemotherapy en bloc resection, and prosthetic bone replacement. Arch Pathol Lab Med. 1977 Jan;101(1):14-8.).

En sarcoma de Ewing la presencia de metástasis al diagnóstico es el factor pronóstico más importante. En casos donde hay más de 90% necrosis tumoral inducida por quimioterapia está relacionado con mejor pronóstico la localización axial tiene peor pronóstico que tumores de extremidades, la elevación de LDH confiere un pronóstico adverso **(39,40)**. Las translocaciones se clasifican en fusión tipo I: EWS (Exón 7) y FLI1 (Exón 6) y fusión tipo II. El EWS (Exón 7) y el FLI1 (Exón 5) la supervivencia global es mejor en las translocaciones tipo I **(41)**.

Actualidad y avances en el manejo

El tratamiento de los sarcomas ha representado probablemente uno de los mayores retos para la oncología moderna, con notables diferencias en comparación con los avances vistos en otras patologías durante las últimas dos décadas. Esto puede atribuirse a varias características de este grupo de enfermedades, entre ellas cabe mencionar su diversidad biológica, con más de 60 entidades reconocibles dentro de esta clasificación **(43)**, baja incidencia, similitudes histopatológicas que dificultan el adecuado diagnóstico y clasificación, las diferencias en el comportamiento clínico basado en su localización anatómica primaria y grupos de edad, y la variedad de células de origen que en muchos casos no son conocidas, entre otras. En consecuencia, una amplia gama de vías patogénicas se ven involucradas, lo que dificulta su caracterización molecular y la investigación sobre dianas terapéuticas eficaces **(44)**. A pesar de estos retos, hay avances y novedades en el manejo de los pacientes afectados por este grupo de enfermedades en el contexto local y avanzado.

Es importante tener en consideración que, en la medida de lo posible, y de acuerdo con la disponibilidad, los pacientes afectados por tumores de tejidos blandos y óseos deberían ser tratados en centros de referencia, y las decisiones de todas las fases del manejo (incluyendo la realización de la biopsia) deben ser discutidas en un contexto multidisciplinario, especialmente en enfermedad localizada. Un estudio de registro prospectivo conducido por el Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS) mostró mejores desenlaces en pacientes tratados en centros de referencia comparados con pacientes que recibieron tratamiento en hospitales locales **(45)**. Entre los pacientes manejados en uno de los centros de referencia hubo una probabilidad significativamente más alta de obtener márgenes quirúrgicos positivos cuando la biopsia inicial fue realizada en hospitales locales (42,4% vs. 21,3%; p = 0,002), además, esos pacientes tuvieron una menor probabilidad de supervivencia libre de recaída (SLR) a los tres años, 66% (IC95% 56,1%-75,9%) vs. 46,4% (IC95% 31,9%-60,9%; p = 0,19). Por otro lado, los pacientes manejados en centros de referencia tuvieron una mayor probabilidad de recibir quimioterapia perioperatoria (67% vs. 45%; p = 0,01) en pacientes con tumores considerados de alto riesgo y esto se asoció con una mejor SLR a los tres años (66% vs. 44%; p = 0,011). Es importante destacar que los pacientes que fueron remitidos a centros de referencia en algún punto de su tratamiento tuvieron una mediana de SLR numéricamente mejor (63,3 meses vs. 39,6 meses; p = 0,10). De forma global, la supervivencia fue significativamente mayor en pacientes tratados en centros de referencia que en hospitales locales, ya sea en enfermedad localizada (supervivencia global a los tres años 82% vs. 70,4%; p = 0,003) o avanzada (mediana 30,4 meses vs. 18,5 meses; p = 0,036).

Considerando estos y otros resultados similares, existe una motivación general para la conformación de centros de excelencia, grupos colaborativos y regionalización del cuidado de pacientes afectados por sarcomas en países en regiones de bajos y medianos ingresos, incluyendo Latinoamérica **(43,46,47,48)**.

Enfermedad localizada o localmente avanzada

El tratamiento más importante en pacientes con enfermedad localizada y localmente avanzada sigue siendo el manejo quirúrgico adecuado, realizado por un cirujano experimentado en estas patologías. Un estudio de registro de nivel nacional de Francia comparó varios desenlaces de pacientes tratados dentro de una red de 26 centros de referencia (NETSARC), con pacientes manejados en

otros centros, el análisis multivariado demostró mejores desenlaces en términos de supervivencia libre de recaída local, supervivencia libre de eventos (SLEv) y supervivencia global (SG) cuando el manejo quirúrgico se realizó en centros de referencia asociados a NETSARC comparado con la cirugía en otros centros, esta asociación se mantuvo independiente de si el paciente había sido evaluado previamente en el comité multidisciplinario de la misma red **(49)**. El manejo quirúrgico adecuado implica una planeación previa realizada con una imagen óptima para la evaluación de la lesión primaria y las estructuras adyacentes, definir el potencial de resecabilidad y la posibilidad de resultados funcionales aceptables. Es ampliamente recomendado y considerado estándar, la resección 'en bloque' de la lesión tumoral dejando un margen amplio de tejido sano adyacente cuando sea posible, sin embargo, esto se ha basado en estudios no prospectivos, recomendaciones de grupos de expertos y guías internacionales, y la extensión de la resección depende del subtipo histológico y la localización **(50-52)**. Hasta el momento, no existe claridad sobre qué puede definirse como un 'margen quirúrgico adecuado', ya que la evidencia de alta calidad es insuficiente para establecer una clasificación generalizada, y los resultados varían según la histología **(52)**, sin embargo, hay consenso en que el objetivo debería ser una resección R0 (con algunas variaciones en la definición) y deberían evitarse resecciones marginales ya que estos son factores que se han asociado de manera consistente con la probabilidad de recurrencia local, en particular en tumores de alto grado. Un meta-análisis conducido por Jang y colaboradores que incluyó cohortes prospectivas de pacientes con sarcomas de extremidades, encontró que globalmente, los márgenes quirúrgicos positivos se asociaron con una peor SG a los cinco años (Hazard Ratio [HR] 1,56; IC 95% 1,12–2,17; prueba de heterogeneidad p<0,002, I^2=64,18%) **(53)**; es importante destacar que entre los estudios considerados para el análisis, se presentaron diversas definiciones de 'margen positivo' (microscópicamente positivo, menor de 1 mm, menor de 10 mm, intralesional) y como es esperable, variedad de histologías, volumen de pacientes relativamente bajo y en consecuencia, heterogeneidad significativa. Aún es motivo de controversia si hay beneficio de reintervenciones en pacientes llevados a resecciones no planeadas (en ocasiones referidas como cirugías 'whoops') con márgenes positivos o enfermedad residual, en este escenario, las decisiones deben evaluarse de manera individual por un equipo multidisciplinario y dependerán de los factores habituales y especialmente de si hay evidencia de enfermedad residual macroscópica **(54)**.

Una proporción importante de pacientes alcanzarán curación con el manejo quirúrgico exclusivo, sin embargo, un grupo de pacientes podrían beneficiarse de tratamientos adicionales con el fin de optimizar el control local, mejorar SLR y potencialmente SG **(54,55)**. El papel de la radioterapia en la mejora del control local ha sido evaluado en varios estudios y resumido en revisiones previas a principios de la década del 2000 **(56)**. No obstante, su aplicación y recomendación en la práctica clínica ha experimentado una evolución y es cada vez más favorecida. La adopción de la radioterapia preoperatoria ha sido gradual pero constante. Un estudio de registro de nivel nacional de Estados Unidos mostró un incremento global desde 16,4% en 2004 a 29,7% en 2012 del uso de radioterapia antes de la cirugía en pacientes con indicación en enfermedad localizada, con un promedio de incremento anual del 7,7% en ese período (57). Desde la década de 1990 se reportaron series que demostraron beneficio de radioterapia preoperatoria en el control local **(58)**. En 2002, O'Sullivan y colaboradoresinformaron los resultados de un ensayo clínico aleatorizado que comparó radioterapia preoperatoria y postoperatoria en pacientes con STBs de las extremidades. Aunque el estudio no fue potenciado para evaluarlo, se encontró una ligera ventaja estadísticamente significativa en SG en el primer grupo, a expensas de una mayor probabilidad de complicaciones agudas de la herida quirúrgica **(59)**. En una actualización posterior se reportó una mayor tasa de complicaciones tardías en el grupo que recibió tratamiento postoperatorio (fibrosis, edema y rigidez articular) **(60)**. Más recientemente, un meta-análisis de estudios en su gran mayoría retrospectivos y que incluyó este ensayo clínico, demostró resultados similares en términos de recurrencia local, progresión metastásica y SG entre radioterapia preoperatoria y posto-

peratoria (RR 1,03; IC95% 0,92-1,19), aunque una mayor tasa de complicaciones en el primer grupo; la mayoría de pacientes presentaban tumores en extremidades o tronco pero se incluyeron otras localizaciones como cabeza y cuello, y retroperitoneo **(61)**. Hoy en día, todas las guías internacionales sugieren (algunos grupos incluso lo consideran estándar) considerar la radioterapia en pacientes con tumores de alto grado en extremidades o tronco. Esto debe basarse en la evaluación de características tales como el tamaño del tumor, subtipo, márgenes quirúrgicos, y especialmente en pacientes con baja probabilidad de alcanzar resultados oncológicos y funcionales adecuados **(51,52)**. Además, en aquellos escenarios en los que la indicación de radioterapia sea clara en la planeación inicial del manejo, hay consenso en preferir el tratamiento preoperatorio sobre el postoperatorio **(62)**.

En sarcomas retroperitoneales el establecimiento de la radioterapia ha tenido más dificultades y actualmente es controversial y no puede considerarse estándar. El ensayo clínico aleatorizado STRASS (EORTC-62092) incluyó 266 pacientes con sarcomas retroperitoneales asignándolos a cirugía exclusiva o radioterapia preoperatoria más cirugía; en 2020 se publicaron los resultados que no mostraron diferencias significativas. La mediana de supervivencia libre de recaída abdominal (SLRA) fue 4,5 años en el grupo que recibió radioterapia preoperatoria y 5,0 años en el grupo de cirugía exclusiva (HR 1,01, IC95% 0,71-1,44); tampoco hubo diferencias en SG a los cinco años (76,7% *vs*. 79,4%, respectivamente) **(63)**; un análisis exploratorio no planeado mostró beneficio potencial en SLRA en el subgrupo de liposarcomas. Más recientemente, un análisis de registro prospectivo (estudio STREXIT) de pacientes no incluidos en el estudio STRASS pero del mismo grupo y en los mismos hospitales, mostró beneficio en SLRA utilizando *'propensity score-matching'* en pacientes con liposarcoma bien diferenciado y liposarcoma desdiferenciado grado 1 y 2 **(64)**.

Dados estos resultados y el potencial de toxicidad asociado a la radioterapia postoperatoria, el manejo de la enfermedad localizada en pacientes con tumores retroperitoneales requiere una evaluación cuidadosa dentro de un comité multidisciplinario y limitarse a pacientes altamente seleccionados. Sin embargo, datos preliminares sobre el uso de técnicas de radiación modernas, como la terapia con protones o iones de carbono, han suscitado la necesidad de reevaluar el papel de la radioterapia no solo en estos pacientes, sino también en otras patologías donde se ha considerado de utilidad limitada, como es el caso de los sarcomas óseos **(65-67)**.

Además de algunas entidades específicas como el rabdomiosarcoma y el sarcoma de Ewing, el papel de la quimiorradiación concurrente en pacientes con sarcomas de tejidos blandos localizados aún está en evolución. Existen aspectos que no están completamente definidos y que varían en cada centro, como por ejemplo: el grupo de pacientes que obtiene mayor beneficio, el esquema de terapia sistémica utilizado (el más común es doxorrubicina e ifosfamida), el número de ciclos, la dosis individual de los agentes citotóxicos, el fraccionamiento óptimo y la posible combinación con terapia dirigida, inmunoterapia e hipertermia.

El tratamiento sistémico en enfermedad localizada es considerado estándar y un componente esencial en el manejo multimodal de algunos tipos de sarcomas, especialmente en tumores predominantes en población pediátrica como sarcoma de Ewing, osteosarcoma y rabdomiosarcoma. Desde el desarrollo del esquema VDC/VAC por el Intergroup Ewing's Sarcoma Study (IESS) en la década de los 90 y la evidencia que respalda mejores resultados con la incorporación de IE en enfermedad localizada en la primera mitad de los 2000 **(68)**, el esquema VDC/IE ha sido el estándar de manejo para el tratamiento sistémico del sarcoma de Ewing en Estados Unidos, mientras que el esquema VIDE desarrollado por EURO-EWING ha predominado en Europa. En 2022 fueron publicados los resultados del estudio EURO-EWING 2012, un ensayo clínico fase 3, abierto, que incluyó 634 pacientes entre 2 y 49 años con sarcoma de Ewing en varios estados de la enfermedad (74% enfermedad localizada) y los asignó a recibir tratamiento con esquema VCD/IE o VIDE. El estudio demostró una proporción de SG a los tres años de 74% en el grupo VIDE y 82% en el grupo VDC/IE (HR 0,62, IC95% 0,46-0,85). La probabilidad de neutropenia febril grado 3-5 fue mayor en el grupo VIDE

(74% vs. 58%) y no hubo diferencias en la toxicidad gastrointestinal. Los autores concluyeron que VCD/IE debería ser el estándar de tratamiento en pacientes afectados por esta patología **(69)**. El *Children's Oncology Group* desarrolló un estudio que incluyó 568 pacientes en su mayoría menores de 18 años, asignados aleatoriamente a recibir tratamiento estándar (cada tres semanas) o al mismo régimen administrado cada dos semanas (más tarde conocido como 'intervalo comprimido'). Los resultados iniciales publicados por Womer y colaboradores mostraron mejoría de la tasa de SLE v a los cinco años en el grupo que recibió tratamiento con intervalo comprimido (73% *vs*. 65%, HR 0,74, IC95% 0,54-0,99) sin aumento significativo de la toxicidad; es importante considerar que, aunque el rango de edad fue de 0 a 45 años, sólo el 11% del grupo control y el 13% del grupo experimental eran pacientes mayores de 18 años y en concordancia con reportes previos, este grupo etario se relacionó con un peor pronóstico **(70)**. En una actualización más reciente, el beneficio en SLE v a los 10 años se mantuvo, en especial en pacientes menores de 18 años, sin embargo, en el subgrupo de mayores de 18 años se reportó una diferencia numéricamente a favor del grupo que recibió el esquema cada dos semanas **(71)**, pero sin significación estadística la cual pudo afectarse por la baja proporción de pacientes en este subgrupo. Además, se reportó impacto en supervivencia global, aunque el estudio no fue potenciado para evaluar este desenlace. Esto sugiere un potencial beneficio en un subgrupo seleccionado de pacientes mayores de 18 años, pero requiere una evaluación individualizada.

En el escenario de los sarcomas de tejidos blandos de histología no especial el tratamiento sistémico en enfermedad localizada ha sido motivo de debate. En este momento no puede considerarse un tratamiento estándar. La actualización del metaanálisis SMAC que incluyó ensayos con esquemas que asociaron ifosfamida a antraciclinas demostró una disminución estadísticamente significativa de la mortalidad en el grupo que recibió tratamiento adyuvante con la terapia de combinación (OR 0,56, IC 95% 0,36-0,85) **(72)**. Sin embargo, un ensayo clínico posterior del European Organisation For Research And Treatment (EORTC) no logró demostrar superioridad en supervivencia global con el tratamiento adyuvante y un análisis conjunto de los datos de este estudio y uno anterior del mismo grupo, tampoco demostró beneficios **(73,74)**.

Un abordaje que ha ganado espacio en el tratamiento perioperatorio de sarcomas es la terapia sistémica neoadyuvante. En 2020, Gronchi y colaboradores presentaron los resultados de un ensayo clínico que aleatorizó pacientes con sarcomas de extremidades o tronco superficial de alto riesgo, definidos por alto grado histológico y tamaño mayor de 5 cm, a tratamiento sistémico neoadyuvante considerado estándar con epirrubicina más ifosfamida, o a terapia definida por histología ("histotype-tailored"). El estudio no demostró beneficio en la estrategia experimental, incluso el grupo que recibió antraciclinas e ifosfamida presentó tasas de supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global a los 60 meses numéricamente mejores (55% vs. 47% y 76% vs. 66%, respectivamente) **(75)**.

Actualmente, no existen datos de estudios prospectivos que comparen directamente la terapia preoperatoria y postoperatoria. La evidencia que respalda los beneficios de la neoadyuvancia se basa principalmente en estudios retrospectivos. No obstante, este enfoque terapéutico podría ofrecer algunas ventajas potenciales, como el manejo temprano de la enfermedad micrometastásica, evaluar la respuesta al tratamiento sistémico in vivo, y mejorar las posibilidades de resecciones Ro y de resultados funcionales. Además, ofrece la posibilidad de administrar la terapia sistémica cuando el paciente se encuentra en un estado funcional más adecuado. Esta estrategia también plantea preguntas como la temporalidad con respecto al manejo quirúrgico y a la radioterapia, el número de ciclos administrados, el subgrupo de pacientes que más se benefician y el advenimiento de potenciales biomarcadores. Sarculator es una herramienta de predicción clínica que ha mostrado utilidad discriminando el riesgo de progresión metastásica y supervivencia global, y se ha aplicado en estudios de tratamiento sistémico neoadyuvante especialmente en regiones de Europa **(75,76)**; actualmente, es recomendado por la guía de la European Society

of Medical Oncology (ESMO) para contribuir en la decisión de utilizar tratamiento sistémico en pacientes con sarcomas de extremidades o tronco y una probabilidad de supervivencia menor al 60%.

A pesar de la evidencia conflictiva y la dificultad para interpretar los datos disponibles, las guías internacionales recomiendan considerar la quimioterapia neo/adyuvante, en especial en pacientes con sarcomas de extremidades y tronco, de alto grado histológico, tamaño mayor a 10 cm y pacientes con lesiones localmente avanzadas e histologías quimiosensibles.

Enfermedad metastásica

El compromiso pulmonar es frecuente entre pacientes que debutan con enfermedad metastásica o la desarrollan en algún punto durante su enfermedad. La probabilidad de progresión sistémica depende en gran medida del subtipo histológico. Varios estudios retrospectivos y revisiones han documentado la supervivencia en pacientes que pueden ser llevados a resección completa **(77-79)**. Una revisión de ocho estudios retrospectivos publicados entre 2010 y 2020 y que analizó 1004 pacientes incluidos, reportó una supervivencia global entre 20 y 58%. Las histologías más comunes fueron leiomiosarcoma, sarcoma sinovial y sarcoma pleomórfico indiferenciado (SPI) **(80)**. En casos en los que no es factible realizar una intervención quirúrgica, estrategias como la radioterapia corporal estereotáctica podrían ofrecer un buen control local **(81)**. Los factores a considerar para la selección de pacientes que podrían ser llevados a resección son: la posibilidad de realizar una resección completa, lesión primaria controlada, tiempo libre de enfermedad mayor a 12 meses y el número de lesiones pulmonares.

Para aquellos pacientes con sarcomas de tejidos blandos (no pediátricos) en enfermedad avanzada que no son candidatos a manejo local, el tratamiento estándar es quimioterapia paliativa. Existen varios agentes citotóxicos que han demostrado actividad en sarcomas, sin embargo, dada la eficacia y seguridad de doxorrubicina como agente único y comparada con esquemas de combinación en meta-análisis, es el tratamiento de elección en primera línea para la mayoría de los casos **(82,83)**. Investigadores del EORTC presentaron los datos de un estudio aleatorizado fase 3 que asignó pacientes a recibir tratamiento con doxorrubicina monoagente vs. quimioterapia de combinación con doxorrubicina más ifosfamida; no se encontraron diferencias significativas en la mediana de SG entre los grupos (14,3 meses para la combinación *vs*. 12,8 meses para monoterapia, HR 0,83, IC 95,5% 0,67-1,03, p = 0,076), pero se demostró beneficio en la mediana de supervivencia libre de progresión (mSLP) (7,4 meses *vs*. 4,6 meses, respectivamente, HR 0,74, IC95% 0,60-0,90; p = 0,003) aunque el estudio no fue potenciado para este desenlace. Se documentó una proporción de respuesta global de casi el doble (26% vs. 14%) a costas de más toxicidad hematológica **(84)**. Más recientemente, una revisión y análisis combinado de estudios que evaluaron el beneficio de doxorrubicina como agente único contra la combinación, mostró hallazgos similares en SG (HR 0,93, IC95% 0,58-1,50; p = 0,78), y en esta revisión no se encontró ventaja en términos de SLP (HR: 0,85, IC95% 0,57-1,25; p = 0,41) **(85)**. Por lo anterior, en principio la terapia con agente único se considera el estándar, sin embargo, se podría observar un beneficio de la combinación en pacientes que requieran mayor respuesta por carga tumoral y que puedan tolerar mayor toxicidad, como en casos de enfermedad inicialmente irresecable o cuyo compromiso amenace la vida. Otro subgrupo que podría beneficiarse de la combinación, en especial si se asocia a compromiso voluminoso, son pacientes afectados por sarcoma sinovial al tratarse de una histología altamente sensible a este fármaco y en estudios retrospectivos previos se ha reportado respuestas hasta del 58% **(86)**.

El estudio GeDDis que aleatorizó 257 pacientes con diferentes histologías incluyendo leiomiosarcoma uterino, tampoco demostró ventaja en términos de mediana de SLP de la combinación gemcitabine más docetaxel vs. doxorrubicina como agente único (SLP 23,3 semanas *vs*. 23,7 semanas, HR 1,28, IC95% 0,99-1,65; p = 0,06) **(87)**. En un estudio retrospectivo que involucró a pacientes con leiomiosarcoma metastásico, se compararon

tres regímenes: doxorrubicina como agente único, doxorrubicina combinada con ifosfamida, y doxorrubicina combinada con dacarbazina. Los resultados mostraron una mejoría en la supervivencia libre de progresión libre (SLP) en el último grupo, pero no se observó un impacto significativo en la supervivencia global (SG), utilizando un análisis de 'propensity-score matching' **(88)**. Basado en este y otros resultados retrospectivos sobre la actividad de dacarbazina en esta histología, algunos grupos y la guía de ESMO consideran esa combinación como una alternativa. En un escenario similar, en 2022 se publicaron los resultados del estudio LMS-04, un ensayo clínico fase 3 conducido en 20 centros de Francia, que aleatorizó pacientes con leiomiosarcoma de tejidos blandos y uterino avanzado a recibir doxorrubicina como agente único o doxorrubicina por seis ciclos más trabectedina seguido de mantenimiento con trabectedina. Después de aproximadamente tres años de seguimiento, el estudio demostró mejoría significativa en la mediana de SLP (desenlace primario) duplicando la mediana en el grupo experimental comparado con el control (12,2 meses *vs*. 6,2 meses, HR ajustado 0,41, IC95% 10,1-15,6, p<0,0001). La toxicidad principalmente hematológica y los eventos adversos grado 3 y 4 fueron significativamente más frecuentes en el grupo de combinación; se reportó una muerte asociada al tratamiento en el grupo de monoterapia. En el momento se esperan los resultados de un seguimiento más prolongado **(89)**.

En la última década, los datos de los tratamientos disponibles a la progresión en primera línea han mejorado gracias a estudios prospectivos, aunque los desenlaces aún plantean la necesidad de tratamientos más eficaces dado el corto control de la enfermedad. El tratamiento en la segunda línea depende de factores como la histología, el estado funcional, el esquema recibido en primera línea y el perfil de toxicidad.

Para pacientes con leiomiosarcoma, la trabectedina es una alternativa aceptable para el tratamiento en segunda línea después de progresión a antraciclinas basado en datos de un ensayo clínico fase 3 que mostró beneficio en términos de SLP en pacientes con leiomiosarcoma y liposarcoma avanzados **(90)**; un análisis de subgrupo posterior de los pacientes con leiomiosarcoma uterino mantuvo el beneficio en SLP sin impacto en SG **(91)**. Líneas posteriores incluyen gemcitabine más docetaxel y dacarbazina en caso de no haberlos recibido antes. Además, tratamientos con inhibidores de tirosina cinasa como pazopanib y regorafenib han demostrado resultados positivos. En el estudio PALLETTE, 369 pacientes fueron aleatoriamente asignados a pazopanib (800 mg/día) o a placebo en una proporción 2:1; se demostró beneficio en la mSLP en el grupo experimental (4,6 meses *vs*. 1,6 meses, HR 0,31, IC95% 0,24-0,40; $p < 0,0001$); no hubo impacto en SG. El estudio REGOSARC fue un ensayo clínico fase 2, doble ciego, controlado con placebo que aleatorizó a 182 pacientes a cuatro grupos estratificados por histología a recibir regorafenib en dosis de 160 mg/día por tres semanas y una semana de descanso o placebo. Todos los grupos excepto el de liposarcoma mostraron beneficio estadísticamente significativo en términos de mSLP **(92)**. En una actualización presentada en resumen en ASCO 2022 los autores concluyeron que el beneficio se mantuvo en sarcomas no adipocíticos **(93)**.

Para pacientes con liposarcoma en progresión a primera línea las alternativas habituales son trabectedina, eribulina, ifosfamida y dacarbazina. Un ensayo fase 3 aleatorizó a 452 pacientes con leiomiosarcoma o liposarcoma previamente tratados a recibir eribulina o dacarbazina. El estudio reportó mejoría en SG en el análisis de toda la población (mediana de 13,5 meses *vs*. 11,5 meses, HR 0,77, IC95% 0,62-0,95; $p = 0,0169$). Un análisis de subgrupos preplaneado demostró que el beneficio se limitó a los pacientes con liposarcoma alcanzando medianas de 15,6 meses *vs*. 8,4 meses (HR 0,511, IC95% 0,346-0,753) en contraste con el grupo de leiomiosarcoma (HR 0,927, IC 95% 0,714-1,203) **(94)**.

Como se mencionó anteriormente, el sarcoma sinovial es una histología particularmente sensible a ifosfamida por lo que sería la primera consideración en pacientes que progresen y no la hayan recibido en primera línea, sin embargo, la mayoría de los datos que apoyan su uso se basan en estudios no controlados y experiencias de centros **(95)**. En 2012 un grupo del Instituto Gustave Roussy

presentó su experiencia en pacientes con sarcoma sinovial mostrando beneficio incluso en pacientes expuestos a ifosfamida en líneas anteriores. Entre los pacientes incluidos, 95% había recibido doxorrubicina, ifosfamida o ambas y 7% recibieron dos líneas previas. Los pacientes fueron tratados con dosis altas de ifosfamida (4 g/m² cada día en infusión continua de 24 horas por tres días). Aunque el número de pacientes fue bajo (N=34), la mSLP fue 11,6 meses, hubo un 44% de respuesta global y una proporción control de la enfermedad de 85%. Notablemente, 11 pacientes pudieron ser llevados a resección de la enfermedad residual **(96)**. Alternativas posteriores a ifosfamida incluyen pazopanib, trabectedina y regorafenib, entre otras con beneficio menos claro (eribulina, gemcitabine más dacarbazina).

Recientemente, Gounder y colaboradores presentaron los datos de un ensayo clínico fase 3, doble ciego, controlado por placebo, que aleatorizó a 142 pacientes con tumores desmoides a recibir nirogacestat, un inhibidor de γ-secretasa, o a placebo. El grupo experimental presentó beneficio muy significativo en términos de SLP (HR 0,29, IC 95% 0,15-0,55; p<0,001). La respuesta objetiva fue 41% *vs*. 8% a favor de nirogacestat y se documentó 7% de respuestas completas en el brazo activo **(97)**.

Inmunoterapia en sarcomas

El tratamiento con inmunoterapia en sarcomas ha sido un campo de investigación muy activa desde su advenimiento, sin embargo, los resultados de los estudios iniciales que evaluaron el papel de esta modalidad de terapia no tuvieron los resultados favorables que se evidenciaron en otras neoplasias; gracias a una mejor selección de los pacientes y avances en la identificación de biomarcadores y vías patogénicas, los beneficios de la inmunoterapia en algunos subtipos de sarcomas se han hecho evidente y hay varios estudios en curso en combinación con quimioterapia, terapia dirigida y más de una terapia de mediación inmunológica **Tabla 5** **(98)**.

En 2023 se presentaron los resultados de un ensayo clínico fase 2 de único grupo que incluyó 52 pacientes con sarcoma alveolar de partes blandas los cuales fueron tratados con atezolizumab como terapia única. Se documentó una repuesta objetiva de 37% (19 pacientes), un paciente con respuesta completa y 18 con respuesta parcial. La mediana de duración de la respuesta fue 24,7 meses y la mSLP fue 20,8 meses **(99)**. En diciembre de 2022 la FDA (Federal Drug Administration) otorgó aprobación a atezolizumab en este contexto **(100)**.

Un estudio fase 1/2 reclutó 79 pacientes con sarcomas de tejidos blandos avanzado de distintas histologías (principalmente L-sarcomas) previamente tratados. Se administró la combinación de nivolumab/ipilimumab y trabectedina; se presentaron seis respuestas completas, 14 respuestas parciales y 49 pacientes tuvieron enfermedad estable (respuesta global 25,3%, proporción de control de la enfermedad 87,3%). La mSLP fue de 6,7 meses y la mSG alcanzó 24,6 meses **(101)**. Los efectos adversos grado 3/4 fueron los esperados, sin embargo, no se reportaron datos sobre los inmunomediados. Aunque estos resultados son prometedores, se requiere mayor seguimiento y un brazo activo para discernir entre el efecto atribuible a la inmunoterapia y a la trabectedina. En un estudio fase 2 (SWOG S1609) que incluyó 16 pacientes con angiosarcoma avanzado, se documentó una tasa de respuesta global del 36% y una SLP a los seis meses de 38% **(102)**. La **Tabla 6** incluye algunos de los estudios clínicos más relevantes y en desarrollo.

Conclusiones

Los sarcomas son una entidad heterogénea, la mayoría de estos con alto riesgo de progresión, recaída y muerte. Son un reto desde el diagnósticos hasta tratamiento, el manejo integral de los sarcomas supone una necesidad insatisfecha de creación de grupos de excelencia donde a nivel local estamos avanzando. Es importante recalcar que el personal de atención de pacientes con sarcomas (patología, radiología e imágenes, cirugía oncológica, ortopedia oncológica, Radioterapia y oncología clínica) tenga entrenamiento y experticia en el abordaje de esta patología. Los pilares esenciales para garantizar una atención de calidad en sarcomas son: atención en unidades funcionales de tumores de tejidos blandos donde se tomen decisiones por un

Identificador	Fase	Régimen experimental	Población	Ref.
NCT04784247	2	Lenvatinib más pembrolizumab	STB avanzado	62
NCT05182164	2	Cabozantinib más pembrolizumab	Sarcoma de Ewing, osteosarcoma, SPI	63
NCT03414229	2	Epacadostat más pembrolizumab	STB avanzado	64
NCT03899805	2	Eribulina más pembrolizumab	Leiomiosarcoma y liposarcoma avanzados	65
NCT04535713	2	Gemcitabine, doxorubicin, docetaxel más nivolumab	STB avanzados, osteosarcoma	66
NCT03056001	2	Pembrolizumab más doxorrubicina	STB (primera línea)	67
NCT04577014	1/2	Retifanlimab más gemcitabine más docetaxel	STB avanzados	68
NCT04606108	2	Camrelizumab más doxorrubicina liposomal más ifosfamida	STB (neoadyuvancia)	69

Tabla 6. Estudios clínicos de inmunoterapia en STBs.

equipo multidisciplinario, acceso a nuevas tecnologías, posibilidad de investigación clínica y conocimiento de la epidemiologia local. Todo ello con la finalidad de mejorar la probabilidad de curación, preservación funcional, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

Referencias

1. *Pestana RC, Bianca B, David L, Pires De Camargo V, Ramella Munhoz R, Lopes De Mello CA, et al. Challenges and opportunities for sarcoma care and research in Latin America: a position paper from the LACOG sarcoma group [Internet]. 2023. [Consultado 27 de noviembre 2023]. Disponible en: www.thelancet.com*
2. *Sbaraglia M, Bellan E, Dei Tos AP. The 2020 WHO Classification of Soft Tissue Tumours: News and perspectives. Vol. 113, Pathologica. Pacini Editore S.p.A./AU-CNS; 2021. p. 70–84.*
3. *Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Can¬cer statistics, 2023. CA Cancer J Clin. 2023;73(1):17–48.*
4. *Ozaki T, Schaefer KL, Wai D, Yokoyama R, Ahrens S, Diallo R, et al. Population-based genetic alterations in Ewing's tumors from Japanese and European Caucasian patients. Annals of Oncology. 2002;13(10):1656–64.*
5. *Guo W, Xu W, Healey JH, Feng C. Comparative frequency of bone sarcomas among different racial groups. Chin Med J. 1999;112(12):1101-4..*
6. *Che WQ, Li YJ, Tsang CK, Wang YJ, Chen Z, Wang XY, et al. How to use the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) data: research design and methodology. Vol. 10, Military Medical Research. BioMed Central Ltd; 2023.*
7. *Giusti F, Martos C, Trama A, Bettio M, Sanvisens A, Audisio R, et al. Cancer treatment data available in European cancer registries: Where are we and where are we going? Front Oncol. 20238;13.*
8. *Fioretti F, Tavani A, Gallus S, Negri E, Franceschi S, La Vecchia C. Menstrual and reproductive factors and risk of soft tissue sarcomas. Cancer. 2000;88(4):786–9.*
9. *Engels EA, Biggar RJ, Marshall VA, Walters MAKL, Gamache CJ, Whitby D, et al. [Internet]Detection and quantification of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus to predict AIDS-associated Kaposi's sarcoma. [Consultado 27 de noviembre 2023]. Disponible en: http://journals.lww.com/aidsonline*
10. *Kauppinen T, Heikkil P, Plato N, Woldbæk T, Lenvik K, Hansen J, et al. Construction of job-exposure matrices for the Nordic Occupational Cancer Study (NOCCA). Acta Oncol (Madr). 2009;48(5):791–800.*
11. *Hoppin JA, Tolbert PE, Herrick RF, Freedman DS, Ragsdale BD, Horvat KR, et al. Occupational Chlorophenol Exposure and Soft Tissue Sarcoma Risk among Men Aged 30-60 Years [Internet]. Vol. 148, American Journal of Epidemiology Copyright O. [Consultado 27 de noviembre 2023]. Disponible en: https://academic.oup.com/ aje/article/148/7/693/148440*

12. *Rubino C, Shamsaldin A, Le^1le^1 MG, Labbe´1 ML, Guine-Bretiè Re JM, Chavaudra J, et al. Radiation dose and risk of soft tissue and bone sarcoma after breast cancer treatment. Breast Cancer Res Treat. 2005;89(3):277-88.*

13. *Virtanen A, Pukkala E, Auvinen A. Angiosarco¬ma after radiotherapy: A cohort study of 332 163 Finnish cancer patients. Br J Cancer. 2007;97(1):115–7.*

14. *Roma J, Masià A, Almazán-Moga A, Rebull M, Velasco P, Gallego S, et al. Chromosomal translocations in soft tissue sarcomas: From molecular biology to clinical application. An Pediatr (Engl Ed). 2012;76(2).*

15. *Pinson S, Wolkenstein P. Neurofibromatosis type 1 or Von Recklinghausen's disease. Vol. 26, En: Revue de Medecine Interne. Elsevier Masson SAS; 2005. p. 196–215.*

16. *Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, Charbonnier C, Fermey P, Belotti M, et al. Revisiting Li-Fraumeni syndrome from TP53 mutation carriers. Journal of Clinical Oncology. 2015;33(21):2345–52.*

17. *Lennie Wong F, Boice JD, Abramson DH, Tarone RE, Kleinerman RA, Stovall M, et al. [Internet] Cancer Incidence After Retinoblastoma Radiation Dose and Sarcoma Risk.[Consultado 27 de noviembre 2023]. Disponible en: http:// jama.jamanetwork.com/*

18. *Hansen MF, Koufos A, GALLIEt BL, PHILLIPSt RA, FODSTADt Y, BROGGERt A, et al. Osteosarcoma and retinoblastoma: A shared chromosomal mechanism revealing recessive predisposition (mapping/cancer/bone/retina/pleiotropy) [Internet]. Vol. 82, Proc. Nati. Acad. Sci. USA. 1985. Disponible en: https://www.pnas.org*

19. *Kasper B, Ströbel P, Hohenberger P. Desmoid Tumors: Clinical Features and Treatment Options for Advanced Disease. Oncologist. 2011;16(5):682–93.*

20. *Alman B, Attia S, Baumgarten C, Benson C, Blay JY, Bonvalot S, et al. The management of desmoid tumours: A joint global consensus-based guideline approach for adult and paediatric patients. Vol. 127, European Journal of Cancer. Elsevier Ltd; 2020. p. 96–107.*

21. *Randle SC. Tuberous sclerosis complex: A review. Vol. 46. En: Pediatric Annals. Slack Incorporated; 2017. p. e166–71.*

22. *Coindre JM, Terrier P, Bui NB, Bonichon F, Collin F, Le Doussal V, et al. Prognostic Factors in Adult Patients With Locally Controlled Soft Tissue Sarco¬ma: A Study of 546 Patients From the French Fede¬ration of Cancer Centers Sarcoma Group. 1996 14(3):869-77. doi: 10.1200/JCO.1996.14.3.869.;*

23. *Skubitz KM, D'adamo DR. © 2007 Mayo Founda¬tion for Medical Education and Research Sarcoma [Internet]. Vol. 82, Mayo Clin Proc. 2007. [Consultado 27 de noviembre 2023]. Disponible en: www.mayoclinicproceedings.com*

24. *Zagars GK, Ballo MT, Pisters PWT, Pollock RE, Patel SR, Benjamin RS, et al. Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy: An analysis of 1225 patients. Cancer. 2003;97(10):2530–43.*

25. *Borden EC, Baker LH, Bell RS, Bramwell V, Demetri GD, Eisenberg BL, et al. [Internet] Soft Tissue Sarcomas of Adults: State of the Translational Science 1. [Consultado 27 de noviembre 2023]. Disponible en: http://aacrjournals. org/clincancerres/article-pdf/9/6/1941/2089838/ df0603001941.pdf*

26. *Merry E, Thway K, Jones RL, Huang PH. Predictive and prognostic transcriptomic biomarkers in soft tissue sarcomas. NPJ Precis Oncol. 2021;5(1):17. doi: 10.1038/s41698-021-00157-4.*

27. *Yang L, Forker L, Irlam JJ, Pillay N, Choudhury A, West CML. Validation of a hypoxia related gene signature in multiple soft tissue sarcoma cohorts. Oncotarget. 2017;9(3):3946-3955. doi: 10.18632/oncotarget.23280*

28. *Grosso F, Jones RL, Demetri GD, Judson IR, Blay JY, Le Cesne A, et al. Effi cacy of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced pretreated myxoid liposarcomas: a retrospective study. 2007;8(7):595-602. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70175-4.*

29. *Parham DM, Qualman SJ, Teot L, Barr FG, Morotti R, Sorensen PHB, et al. Correlation Between Histology and PAX/FKHR Fusion Status in Alveolar Rhabdomyosarcoma A Report From the Children's Oncology Am J Surg Pathol. 2007;31(6):895-901. doi: 10.1097/01.pas.0000213436.99492.51.*

30. *Serrano C, Romagosa C, Hernández-Losa J, Simonetti S, Valverde C, Moliné T, et al. RAS/MAPK pathway hyperactivation determines poor prognosis in undifferentiated pleomorphic sarcomas. Cancer. 2016;122(1):99–107.*

31. *Van Dalen T, Hennipman A, Van Coevorden F, Hoekstra HJ, Van Geel BN, Slootweg P, et al. Evaluation of a clinically applicable post-surgical classification system for primary retroperitoneal soft-tissue sarcoma. Ann Surg Oncol. 2004;11(5):483–90.*

32. *Bramwell VHC, Burgers M, Sneath R, Souhami R, Van Oosterom AT, Voote PA, et al. Comparison of Two Short Intensive Adjuvant Chemotherapy Regimens i n Operable Osteosarcoma of Limbs*

in Children and Young Adults: The First Study of the European Osteosarcoma Intergroup. J Clin Oncol. 1992;10(10):1579-91. doi: 10.1200/JCO.1992.10.10.1579.

33. *Chen J, Sun MX, Hua YQ, Cai ZD. Prognostic significance of serum lactate dehydrogenase level in osteosarcoma: A meta-analysis. J Cancer Res Clin Oncol. 2014;140(7):1205–10.*

34. *Meyers PA, Heller G, Healey J, Huvos A, Lane J, Marcove R, et al. Chemotherapy for NonmetastaticOsteogenic Sarcoma: The Memorial Sloan-Kettering Experience. J Clin Oncol. 1992;10(1):5-15. doi: 10.1200/JCO.1992.10.1.5.*

35. *Bacci G, Longhi A, Versari M, Mercuri M, Briccoli A, Picci P. Prognostic factors for osteosarcoma of the extremity trerated with neoadjuvant chemotherapy: 15-Year experience in 789 patients treated at a single institution. Cancer. 2006;106(5):1154–61.*

36. *Bacci G, Bertoni F, Longhi A, Ferrari S, Forni C, Biagini R, et al. Neoadjuvant chemotherapy for high-grade central osteosarcoma of the extremity: Histologic response to preoperative chemotherapy correlates with histologic subtype of the tumor. Cancer. 2003;97(12):3068–75.*

37. *Bacci G, Ferrari S, Longhi A, Forni C, Versari RM, Lari S, et al. Osteosarcoma of the limb. Amputation or limb salvage in patients treated by neoadjuvant chemotherapy. J Bone Joint Surg Br. 2002;84(1):88-92.*

38. *Bacci G, Briccoli A, Ferrari S, Longhi A, Mercuri M, Capanna R, et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremity: long-term results of the Rizzoli's 4th protocol Eur J Cancer. 2001;37(16):2030-9.*

39. *Rodríguez-Galindo C, Navid F, Liu T, Billups CA, Rao BN, Krasin MJ. Prognostic factors for local and distant control in Ewing sarcoma family of tumors. Annals of Oncology. 2008;19(4):814–20.*

40. *Bacci G, Ferrari S, Longhi A, Donati D, De Paolis M, Forni C, et al. Therapy and survival after recurrence of Ewing's tumors: The Rizzoli experience in 195 patients treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapy from 1979 to 1997. Annals of Oncology. 2003;14(11):1654–9.*

41. *De Alava E, Kawai A, Healey JH, Fligman I, Meyers PA, Huvos AG, et al. EWS-FLIl Fusion Transcript Structure Is an Independent Determinant of Prognosis in Ewing's Sarcoma. J Clin Oncol. 1998;16(4):1248-55. doi: 10.1200/JCO.1998.16.4.1248.*

42. *Raut CP, Miceli R, Strauss DC, Swallow CJ, Hohenberger P, Van Coevorden F, et al. External validation of a multi-institutional retroperitoneal sarcoma nomogram. Cancer. 2016;122(9):1417-24. doi: 10.1002/cncr.29931.*

43. *Soft Tissue and Bone Tumours. WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 3, WHO. Classification of Tumours Editorial Board. 2020.*

44. *Schaefer I-M, Cote GM, Hornick JL. Contemporary Sarcoma Diagnosis, Genetics, and Genomics. J Clin Oncol. 2017;36(2):101–10.*

45. *Martin-Broto J, Hindi N, Cruz J, et al. Relevance of Reference Centers in Sarcoma Care and Quality Item Evaluation: Results from the Prospective Registry of the Spanish Group for Research in Sarcoma (GEIS). Oncologist. 2019;24(6):e338-e346.*

46. *Villano AM, Zeymo A, McDermott J, et al. Regionalization of retroperitoneal sarcoma surgery to high-volume hospitals: missed opportunities for outcome improvement. J Oncol Pract. 2019;15:e247-e261.*

47. *Lazarides AL, Kerr DL, Nussbaum DP, et al. Soft tissue sarcoma of the extremities: what is the value of treating at high-volume centers? Clin Orthop Relat Res. 2019;477:718-727.*

48. *Alcindor T, Dumitra S, Albritton K, Thomas DM. Disparities in Cancer Care: The Example of Sarcoma-In Search of Solutions for a Global Issue. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2021;41:1-7.*

49. *Blay JY, Honoré C, Stoeckle E, Meeus P, Jafari M, Gouin F, et al. Surgery in reference centers improves survival of sarcoma patients: a nationwide study Ann Oncol. 2019;30(7):1143-1153. doi:10.1093/annonc/mdz124.*

50. *Canter RJ. Surgical approach for soft tissue sarcoma: standard of care and future approaches. Curr Opin Oncol. 2015;27(4):343-348.*

51. *Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021;32(11):1348-1365.*

52. *von Mehren M, Kane JM, Agulnik M, Bui M, Carr-Ascher J, Choy E, et al. Soft Tissue Sarcoma, Version 3.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2022;20(7):815-833. doi:10.6004/jnccn.2022.0035.*

53. *Jang WY, Kim HS, Han I. Impact of surgical margin on survival in extremity soft tissue sarcoma: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2021;100(3):e24124.*

54. *Rothermundt C, Andreou D, Blay JY, et al. Controversies in the management of patients with soft tissue sarcoma: Recommendations of the Conference on State of Science in Sarcoma 2022. Eur J Cancer. 2023;180:158-179.*

55. *Clark MA, Fisher C, Judson I, Thomas JM. Soft-tissue sarcomas in adults. N Engl J Med. 2005;353(7):701-711.*

56. *Strander H, Turesson I, Cavallin-Ståhl E. A systematic overview of radiation therapy effects in soft tissue sarcomas. Acta Oncol. 2003;42(5-6):516-531.*

57. *Lazarev S, McGee H, Moshier E, Ru M, Demicco EG, Gupta V. Preoperative vs postoperative radiation therapy in localized soft tissue sarcoma: Nationwide patterns of care and trends in utilization. Pract Radiat Oncol. 2017;7(6):e507-e516.*

58. *Sadoski C, Suit HD, Rosenberg A, Mankin H, Efird J. Preoperative radiation, surgical margins, and local control of extremity sarcomas of soft tissues. J Surg Oncol. 1993;52(4):223-230.*

59. *O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, et al. Preoperative vs. postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. Lancet. 2002;359(9325):2235-2241.*

60. *Davis AM, O'Sullivan B, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, et al. Late radiation morbidity following randomization to preoperative vs. postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. Radiother Oncol. 2005;75(1):48-53.*

61. *Yang X, Zhang L, Yang X, Yu W, Fu J. Oncologic outcomes of pre- vs. post-operative radiation in Resectable soft tissue sarcoma: a systematic review and meta-analysis. Radiat Oncol. 2020;15(1):158.*

62. *Salerno KE, Alektiar KM, Baldini EH, Bedi M, Bishop AJ, Bradfield L, et al. Radiation Therapy for Treatment of Soft Tissue Sarcoma in Adults: Executive Summary of an ASTRO Clinical Practice Guideline. Pract Radiat Oncol. 2021;11(5):339-351.*

63. *Bonvalot S, Gronchi A, Le Péchoux C, Swallow CJ, Strauss D, Meeus P, et al. Preoperative radiotherapy plus surgery vs. surgery alone for patients with primary retroperitoneal sarcoma (EORTC-62092: STRASS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020;21(10):1366-1377.*

64. *Callegaro D, Raut CP, Ajayi T, Strauss D, Bonvalot S, Ng D, et al. Preoperative Radiotherapy in Patients With Primary Retroperitoneal Sarcoma: EORTC-62092 Trial (STRASS) Vs. Off-trial (STREXIT) Results. Ann Surg. 2023;278(1):127-134.*

65. *DeLaney TF, Haas RL. Innovative radiotherapy of sarcoma: Proton beam radiation. Eur J Cancer. 2016;62:112-123.*

66. *Frisch S, Timmermann B. The Evolving Role of Proton Beam Therapy for Sarcomas. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2017;29(8):500-506.*

67. *Dong M, Liu R, Zhang Q, Luo H, Wang D, Wang Y, et al. Efficacy and safety of carbon ion radiotherapy for bone sarcomas: a systematic review and meta-analysis. Radiat Oncol. 2022;17(1):172.*

68. *Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, Link MP, Fryer CJ, Pritchard DJ, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. N Engl J Med. 2003;348(8):694-701.*

69. *Brennan B, Kirton L, Marec-Bérard P, Gaspar N, Laurence V, Martín-Broto J, et al. Comparison of two chemotherapy regimens in patients with newly diagnosed Ewing sarcoma (EE2012): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2022;400(10362):1513-1521.*

70. *Womer RB, West DC, Krailo MD, Dickman PS, Pawel BR, Grier HE, et al. Randomized controlled trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group [published correction appears in J Clin Oncol. 2015 Mar 1;33(7):814. Dosage error in article text]. J Clin Oncol. 2012;30(33):4148-4154.*

71. *Cash T, Krailo MD, Buxton AB, Pawel BR, Healey JH, Binitie O, et al. Long-Term Outcomes in Patients With Localized Ewing Sarcoma Treated With Interval-Compressed Chemotherapy on Children's Oncology Group Study AEWS0031. J Clin Oncol. 2023;41(30):4724-4728.*

72. *Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, Tozer R, Figueredo A, Ghert M. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. Cancer. 2008;113(3):573-581.*

73. *Woll PJ, Reichardt P, Le Cesne A,Bonvalot S, Azzarelli A, Hoekstra HJ, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2012;13(10):1045-1054.*

74. *Le Cesne A, Ouali M, Leahy MG, Santoro A, Hoekstra HJ, Hohenberger P, et al. Doxorubicin-based adjuvant chemotherapy in soft tissue sarcoma: pooled analysis of two STBSG-EORTC phase III clinical trials. Ann Oncol. 2014;25(12):2425- 2432.*

75. *Gronchi A, Palmerini E, Quagliuolo V, Broto JM, Lopez-Pousa A, Grignani G, et al. Neoadjuvant Chemotherapy in High-Risk Soft Tissue Sarcomas: Final Results of a Randomized Trial From Italian (ISG), Spanish (GEIS), French (FSG), and Polish (PSG) Sarcoma Groups. J Clin Oncol. 2020;38(19):2178-2186.*

76. *Callegaro D, Miceli R, Bonvalot S, Ferguson P, Strauss DC, Levy A, et al. Development and external validation of two nomograms to predict overall survival and occurrence of distant metastases in adults after surgical resection of localised soft-tissue sarcomas of the extremities: a retrospective analysis. Lancet Oncol. 2016;17(5):671-680.*

77. *Schur S, Hoetzenecker K, Lamm W, Koestler WJ, Lang G, Amann G, et al. Pulmonary metastasectomy for soft tissue sarcoma-report from a dual institution experience at the Medical University of Vienna. Eur J Cancer. 2014;50(13):2289- 2297.*

78. *Rehders A, Hosch SB, Scheunemann P, Stoecklein NH, Knoefel WT, Peiper M. Benefit of surgical treatment of lung metastasis in soft tissue sarcoma. Arch Surg. 2007;142(1):70-76.*

79. *Sardenberg RA, Figueiredo LP, Haddad FJ, et al. Pulmonary metastasectomy from soft tissue sarcomas. Clinics (Sao Paulo). 2010;65(9):871-876.*

80. *Stamenovic D, Hohenberger P, Roessner E. Pulmonary metastasectomy in soft tissue sarcomas: a systematic review. J Thorac Dis. 2021;13(4):2649-2660.*

81. *Gutkin PM, von Eyben R, Chin A, Donaldson SS, Oh J, Jiang A, et al. Local Control Outcomes Using Stereotactic Body RadiationTherapy or Surgical Resection for Metastatic Sarcoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2022;114(4):771- 779.*

82. *Bramwell VH, Anderson D, Charette ML. Doxorubicin-based chemotherapy for the palliative treatment of adult patients with locally advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a meta-analysis and clinical practice guideline. Sarcoma. 2000;4(3):103-112.*

83. *Bramwell VH, Anderson D, Charette ML. Sarcoma Disease Site Group. Doxorubicin-based chemotherapy for the palliative treatment of adult patients with locally advanced or metastatic soft tissue sarcoma. Cochrane Database Syst Rev. 2003;2003(3):CD003293.*

84. *Judson I, Verweij J, Gelderblom H, et al. Doxorubicin alone vs. intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014;15(4):415-423.*

85. *Wang BC, Kuang BH, Xiao BY, Lin GH. Doxorubicin/Adriamycin Monotherapy or Plus Ifosfamide in First-Line Treatment for Advanced Soft Tissue Sarcoma: A Pooled Analysis of Randomized Trials. Front Oncol. 2021;11:762288.*

86. *Spurrell EL, Fisher C, Thomas JM, Judson IR. Prognostic factors in advanced synovial sarcoma: an analysis of 104 patients treated at the Royal Marsden Hospital. Ann Oncol. 2005;16(3):437-444.*

87. *Seddon B, Strauss SJ, Whelan J, Leahy M, Woll PJ, Cowie F, et al. Gemcitabine and docetaxel vs. doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft-tissue sarcomas (GeDDiS): a randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017;18(10):1397-1410.*

88. *D'Ambrosio L, Touati N, Blay JY, Grignani G, Flippot R, Czarnecka AM, et al. Doxorubicin plus dacarbazine, doxorubicin plus ifosfamide, or doxorubicin alone as a first-line treatment for advanced leiomyosarcoma: A propensity score matching analysis from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Cancer. 2020;126(11):2637- 2647.*

89. *Pautier P, Italiano A, Piperno-Neumann S, Chevreau C, Penel N, Firmin N, et al. Doxorubicin alone vs. doxorubicin with trabectedin followed by trabectedin alone as first-line therapy for metastatic or unresectable leiomyosarcoma (LMS-04): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022;23(8):1044- 1054.*

90. *Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, Hensley ML, Schuetze SM, Staddon A, et al. Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial. J Clin Oncol. 2016;34(8):786-793.*

91. *Hensley ML, Patel SR, von Mehren M, Ganjoo K, Jones RL, Staddon A, et al. Efficacy and safety of trabectedin or dacarbazine in patients with advanced uterine leiomyosarcoma after failure of anthracycline-based chemotherapy: Subgroup analysis of a phase 3, randomized clinical trial. Gynecol Oncol. 2017;146(3):531-537.*

92. *Mir O, Brodowicz T, Italiano A, Wallet J, Blay JY, Bertucci F, et al. Safety and efficacy of regorafenib in patients with advanced soft tissue sarcoma (REGOSARC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(12):1732-1742.*

93. *Le Deley M-C, Blay J-Y, Wallet J, Bertucci F, Bompas E, Brodowicz T, et al. Activity of regorafenib in patients with non-adipocytic soft tissue sarcoma (NASTS): Evaluation of heterogeneity of treatment effect on the updated analysis of pooled cohorts. Journal of Clinical Oncology. 2022;40:16_suppl,11555*

94. *Schöffski P, Chawla S, Maki RG, Italiano A, Gelderblom H, Choy E, et al. Eribulin vs. dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet. 2016;387(10028):1629-1637.*

95. *Le Cesne A, Antoine E, Spielmann M, Chevalier TL, Brain E, Toussaint C, et al. High-dose ifosfamide: circumvention of resistance to standard-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. J Clin Oncol. 1995;13(7):1600-1608.*

96. *Rahal AS, Cioffi A, Rahal C, Domont J, Blesius A, Patrikidou A, et al. High-dose ifosfamide (HDI) in metastatic synovial sarcoma: The Institut Gusta-*

ve Roussy experience. J Clin Oncol. 2012;30(15_ suppl):10044.

97. *Gounder M, Ratan R, Alcindor T, Schöffski P, van der Graaf W, Wilky B, et al. Nirogacestat, a γ-Secretase Inhibitor for Desmoid Tumors. N Engl J Med. 2023;388(10):898-912.*

98. *Albarrán V, Villamayor ML, Pozas J, Chamorro J, Rosero DI, San-Román M, et al. Current Landscape of Immunotherapy for Advanced Sarcoma. Cancers (Basel). 2023;15(8):2287.*

99. *Chen AP, Sharon E, O'Sullivan-Coyne G,Moore N, Foster J, Hu JS, et al. Atezolizumab for Advanced Alveolar Soft Part Sarcoma. N Engl J Med. 2023;389(10):911-921.*

100. *Atezolizumab: United States Food and Drug Administration Prescribing Label. [Internet]. FDA. [Consultado 22 enero 2024]. Disponible en: https:// www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/ label/2022/761034s047lbl.pdf*

101. *Gordon EM, Chawla SP, Tellez WA, Younesi E, Thomas S, Chua-Alcala V, et al. SAINT: A Phase I/Expanded Phase II Study Using Safe Amounts of Ipilimumab, Nivolumab and Trabectedin as First-Line Treatment of Advanced Soft Tissue Sarcoma. Cancers (Basel). 2023;15(3):906.*

102. *Wagner MJ, Othus M, Patel SP, Ryan C, Sangal A, Powers B, et al. Multicenter phase II trial (SWOG S1609, cohort 51) of ipilimumab and nivolumab in metastatic or unresectable angiosarcoma: a substudy of dual anti-CTLA-4 and anti-PD-1 blockade in rare tumors (DART). J Immunother Cancer. 2021;9(8):e002990.*

103. *Movva S, Avutu V, Chi P, Dickson MA, Gounder MM, Kelly CM, et al. A pilot study of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced sarcoma. J Clin Oncol. 2023;41(16_suppl):11517.*

104. *Sellan-Albert S, Toulmonde M, Spalato M, Bertucci F, Bompas E, Desmoulins I, et al. PEMBROCABOSARC: Combination of pembrolizumab and cabozantinib in patients with advanced sarcomas. J Clin Oncol. 2023;41(16_suppl):TPS11586–TPS11586.*

105. *Kelly CM, Chi P, Dickson MA, Gounder MM, Keohan ML, Qin LX, et al. A phase II study of epacadostat and pembrolizumab in patients with advanced sarcoma. J Clin Oncol. 2019;37(15_suppl):11049.*

106. *Nathenson M, Choy E, Carr ND, Hibbard HD, Mazzola E, Catalano PJ, et al. Phase II study of eribulin and pembrolizumab in patients (pts) with metastatic soft tissue sarcomas (STS): Report of LMS cohort. J Clin Oncol. 2020;38(15_suppl):11559.*

107. *Adnan N, Sekhon S, Chawla SP, Kim TT, Chua-Alcala VS, Fernando M, et al. GALLANT: A phase 2 study using metronomic gemcitabine, doxorubicin, nivolumab, and docetaxel as second/third-line therapy for advanced sarcoma (NCT04535713). J Clin Oncol. 2022;40(16_suppl):11518.*

108. *Livingston MB, Jagosky MH, Robinson MM, Ahrens WA Benbow JH, Farhangfar CJ, et al. Phase II Study of Pembrolizumab in Combination with Doxorubicin in Metastatic and Unresectable Soft- Tissue Sarcoma. Clin Cancer Res. 2021;27(23):6424–6431.*

109. *Rosenbaum E, Qin LX, Thornton KA, Movva S, Nacev BA, Dickson MA, et al. A phase I/II trial of the PD-1 inhibitor retifanlimab (R) in combination with gemcitabine and docetaxel (GD) as first-line therapy in patients (Pts) with advanced soft-tissue sarcoma (STS). J Clin Oncol. 2022;40(16_suppl):11516.*

110. *National Library of Medicine. [Internet]. Clinicaltrials.gov. [Consultado 23 de enero 2024]. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04606108.*

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Grandes avances en el diagnóstico y tratamiento del cáncer colorrectal (CRC)

Most significant advances in the diagnosis and treatment of colorectal cancer (CRC)

Paola Jiménez[1,3], Felipe Canro[1,2], Carlos Bonilla[1,3], Vaneza Avila[1,2], Jesús García Fonsillas[4,5]

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

Recibido:
Enero 15, 2024

Aceptado:
Enero 18, 2024

Correspondencia:
cbonilla@fctic.org

DOI: 10.56050/01205498.2377

Resumen

El CRC es la tercera causa de enfermedades neoplásicas en el mundo, siendo una importante causa de morbimortalidad en la población general, por esta razón de forma histórica se han buscado alternativas terapéuticas que mejoren los desenlaces clínicos en el grupo de pacientes que padecen de esta enfermedad; dentro de las que se han incluido el uso de agentes quimioterapéuticos en diferentes combinaciones con la adición de anticuerpos monoclonales como el Bevacizumab y medicamentos anti EGFR (Receptor para el Factor de Crecimiento Epidérmico) considerándose hasta hace unos años este el estándar de tratamiento. Con el advenimiento de nuevas clasificaciones moleculares y el reconocimiento de nuevas dianas terapéuticas aunado a el uso de inmunoterapia, hoy en día tenemos la posibilidad de individualizar el tratamiento de cada uno de los casos de acuerdo con el comportamiento biológico de la enfermedad y así mejorar el desenlace clínico de esta población aun creciente.

Palabras clave: Carcinoma Colorrectal; Anticuerpo Monoclonal; Receptor para el Factor de Crecimiento Epidérmico; Angiogénesis.

Abstract

CRC is the third cause of cancer worldwide, being a significant cause of morbidity and mortality in the general population; for this reason, several therapeutic alternatives have been developed throughout history to improve the clinical outcomes in this group of patients that experience this disease, in which have been included the use of chemotherapeutical agents in several combinations with the addition of monoclonal antibodies as Bevacizumab and anti-EGFR (epidermal growth factor receptor) drugs, considering them as the standard for treatment until the last recent years. With the advent of new molecular classifications, the recognition of new therapeutic targets, and the use of immunotherapy, we have today the possibility of personalizing the treatment of each case according to the biological behavior of the disease and then improving the clinical outcome of this growing population.

Keywords: Colorectal Carcinoma; Monoclonal Antibodies; Epidermal Growth Factor Receptor; Angiogenesis.

Introducción

El CRC es la tercera causa de enfermedades neoplásicas en el mundo y se proyecta un incremento de 3,2 millones de nuevos casos incidentes y un número de muertes de 1.6 millones de personas por esta causa para el año 2040 **(1)**. Cerca del 25% de los pacientes se presentan en estadios IV de la enfermedad y aproximadamente 25 a 50% de los pacientes que se presentan en estadios tempranos desarrollan enfermedad metastásica **(2-5)**. La supervivencia de los pacientes con estadios IV a 5 años es de 12,5% en Estados Unidos.

Los cánceres CRCs hoy en día son clasificados en base a su perfil molecular. La mayoría de los estudios de clasificación los dividen en: tumores con mutaciones del Ras (KRAS, NRAS, HRAS) y BRAF o no mutados (wild-type), las cuales guían para el uso de inhibidores del factor de crecimiento epidérmico. Mas recientemente se ha identificado el sistema de reparación de apareamientos erróneos (Mismatch Repair System) MMR); el 15% de los canceres colorrectales están caracterizados por alta inestabilidad micro satelital (MSI-H/dMMR) por reacción en cadena de polimerasa (PCR) o por pérdida de la expresión de las proteínas de reparación por inmunohistoquímica **(6)**, estos tumores demuestran una excelente respuesta al uso de la inmunoterapia **(6,7)**, pero el 85% de los CRC se caracterizan por baja probabilidad de inestabilidad micro satelital y representan una necesidad médica no cubierta aún. Adicionalmente mutaciones específicas como la mutación en el receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), receptor neurotrópico de tirosina quinasa tipo 1 (NTRK), entre otras llevan a tratamientos basado en nuevos blancos moleculares ayudando a que el paradigma terapéutico del CRC se esté expandiendo. A continuación, destacaremos los avances en el diagnóstico y las terapéuticas actuales y su evidencia científica de acuerdo con la clasificación molecular del cáncer colorrectal.

Inmunoterapia (ICI) en pacientes con cáncer colorrectal y alta probabilidad de inestabilidad microsatelital (MSI-H)

Según el modelo de carcinogénesis del CRC, aproximadamente el 85% derivan de una lesión prema-

ligna (adenoma), que ha adquirido una mutación inactivadora en el gen APC; a continuación, una mutación en el gen TP53 media el paso de adenoma a carcinoma inicial y posteriormente median otras mutaciones en KRAS, PI3K y en genes involucrados en la vía TGTF Beta como SMAD4, u otras alteraciones como la pérdida del cromosoma 18q hasta promover el desarrollo de un carcinoma invasivo **(4)**. En este escenario las neoplasias presentan un fenotipo con baja probabilidad de inestabilidad microsatelital (MSS/pMMR) dado a que no se asocian a alteraciones en los genes pertenecientes al sistema MMR. Por otro lado, alrededor del 15% de los CRC localizados se asocian a un fenotipo llamado mutado o MSI-H/dMMR y su esencia radica en el mal funcionamiento de genes del sistema MMR **(4)**.

Uno de los principales objetivos del sistema MMR es la reparación de los errores que ocurren en las regiones denominadas MS. Los MS son repeticiones en tándem de pares de bases entre 1 y hasta un máximo de 6, que se puede encontrar tanto en regiones no codificantes mayoritariamente como en regiones codificantes del genoma humano. La naturaleza repetitiva de los MS hace que sean regiones muy propensas a aparearse incorrectamente durante la replicación del DNA, por el fenómeno de "slipagge replication". El sistema MMR se encarga de reparar las mutaciones que surgen como resultado del mencionado slipagge. Cuando los MS inestables se encuentran en regiones exónicas o codificantes, existe una consiguiente alteración del marco de lectura en el momento de la transcripción, originando proteínas truncadas con función anómala, la activación de factores de transcripción pro tumorales, la alteración de otras vías de reparación del DNA y la inhibición de la apoptosis, promoviendo así la carcinogénesis de tumores colorrectales MSI-H/dMMR **(4)**.

Los primeros estudios fase I y fase II que evaluaron los anticuerpos anti-PD-1 / anti- PD-L1 y anti-CTLA4 en cáncer colorrectal avanzado en población no seleccionada y pre-tratada no demostraron ningún beneficio en tasas de respuesta (RR) **(8-10)**.

El KEYNOTE-016 es un estudio fase II con 3 cohortes de pacientes, CRC MSI-H/dMMR (10 pacientes), CRC MSS/pMMR (18 pacientes) y cáncer no colorrectal MSI-H/dMMR (7 pacientes) **(11)**. La tasa de respuesta (RR) y la supervivencia libre de progresión (PFS) a 20 semanas siguiendo los criterios irRECIST fueron los dos objetivos primarios **(12)**. Todos los participantes habían progresado a al menos una línea previa de tratamiento sistémico y fueron tratados con pembrolizumab a dosis de 10 mg/kg cada 2 semanas. En la cohorte de CRC MSI-H/dMMR, el 45% de los pacientes habían recibido más de dos líneas previas. Pese a ello la OR, fue del 40% tanto por criterios irRECIST (objetivo primario) como RECIST y las medianas de PFS y de supervivencia global (OS) no fueron alcanzadas. Una actualización del estudio a 24 meses y con 28 pacientes, demostró una PFS del 61% y una OS del 66%. En la cohorte de cáncer colorrectal MSS/pMMR, pembrolizumab no demostró actividad **(11)**. Posteriormente, el mismo equipo investigador amplió el estudio con el mismo esquema de tratamiento hasta un máximo de 2 años con 86 pacientes afectos de 12 tipos histológicos tumorales diferentes con fenotipo MSI-H/dMMR, los cuales habían recibido mínimo una línea de tratamiento para enfermedad avanzada **(13)**. La RR según los criterios RECIST no difirió entre la de los tumores colorrectales y la de los no colorrectales (52% *vs.* 54%, respectivamente), y se obtuvo una tasa global de respuestas completas del 21%. Las medianas de PFS y OS no fueron alcanzadas, con una estimación de probabilidad de PFS a 2 años del 53% y de OS del 64% **(13)**. Este estudio fue uno de los más destacados en contribuir con la primera aprobación agnóstica por parte de la FDA en mayo de 2017 para el uso de pembrolizumab. Concretamente dicha aprobación fue para tumores en pacientes adultos o pediátricos irresecables o metastásicos, en progresión a tratamientos previos sin otras alternativas de tratamiento, incluyendo CRC avanzado MSI-H/dMMR en progresión a oxaliplatino, fluoropirimidinas e irinotecán.

El CHECKMATE-142 es un ensayo fase II con tres cohortes para pacientes con CRC avanzado MSI-H/dMMR. Dos de ellas incluyeron población previamente tratada, una evaluó nivolumab a dosis de 3 mg/kg cada 2 semanas, y la otra evaluó nivolumab a dosis 3 mg/kg más ipilimumab a do-

sis de 1 mg/kg cada 3 semanas × 4 dosis, seguido de nivolumab 3 mg /Kg cada dos semanas. La tercera cohorte incluyo paciente previamente no tratados los cuales recibieron nivolumab a dosis de 3 mg/kg cada 2 semanas, más ipilimumab a dosis de 1 mg/kg cada 6 semanas. En las 3 cohortes, los fármacos fueron administrados hasta progresión y/o toxicidad inaceptable, y el objetivo primario fue la RR a criterio investigador, de acuerdo con los criterios RECIST v1.1. **(14-16)**. La cohorte de nivolumab en monoterapia incluyó 74 pacientes, el 54% de los cuales habían recibido 3 terapias previas o más. La RR fue del 31%, con una mediana de PFS de 14,3 meses, sin llegar a alcanzar la mediana de OS, y con un perfil de toxicidad aceptable (15). En la primera cohorte de combinación se incluyeron 119 pacientes, el 40% de los cuales había recibido un mínimo de tres tratamientos previos. La RR fue del 54%, siendo respuestas completas un 3% de ellas. Ni la mediana de PFS ni de OS fueron alcanzadas, y un 13% de los pacientes descontinuaron el tratamiento por toxicidad **(14)**. En base a los resultados del estudio CHECKMATE-142, la FDA aprobó nivolumab en julio de 2017 para pacientes de 12 años o más con CRC metastásico con fenotipo MSI-H/dMMR en progresión a oxaliplatino, fluoropirimidinas e irinotecán, y en julio de 2018 la combinación de nivolumab e ipilimumab para la misma indicación. En relación con la cohorte de pacientes no tratados previamente del estudio CHECKMATE-142, se incluyeron un total de 45, obteniendo una RR del 70%, con un 13% de respuestas completas y, en la última actualización de resultados, las medianas de PFS y de OS no fueron alcanzadas tras 29 meses de mediana de seguimiento **(16)**. La tasa de PFS a 24 meses fue del 74%, la de OS a 24 meses del 79%, y la tasa de discontinuación por efectos secundarios grado 3 / 4 fue del 7%.

El estudio KEYNOTE-164 es un estudio fase II que evaluó pembrolizumab a dosis de 200 mg cada 3 semanas hasta un máximo de 35 ciclos en 2 cohortes de pacientes con cáncer colorrectal con fenotipo MSI-H/dMMR cohorte A, que incluyó pacientes que habían recibido mínimo 2 líneas previas de tratamiento sistémico, y cohorte B, que incluyó pacientes que habían recibido mínimo 1 línea de tratamiento **(17)**. El objetivo primario fue la RR según los criterios RECIST v1.1 1 **(12)** y tras revisión radiológica central. La RR en la cohorte A fue del 33%, incluyendo un 3% de respuestas completas, y en la cohorte B también del 33%, aunque la tasa de respuestas completas fue del 8%. Pese a que las comparaciones entre ambas cohortes son indirectas, cabe destacar que en la cohorte B un 38% de pacientes había recibido sólo una línea de tratamiento para enfermedad avanzada, lo que podría explicar la mayor tasa de respuestas completas. La mediana de PFS para la cohorte A fue de 2,3 meses, para la cohorte B de 4,1 meses, la mediana de OS para la cohorte A fue de 31,4 meses y no se alcanzó para la cohorte B. En relación con la toxicidad, la tasa de efectos adversos inmunomediados que dieron lugar a descontinuación de tratamiento fue del 2% y 3% en la cohorte A y B, respectivamente, destacando los eventos de pancreatitis, hepatitis, colitis, neumonitis y toxicidad cutánea.

La ICI en el CRC MSI-H/dMMR también ha sido estudiada en el contexto de primera línea de tratamiento de enfermedad metastásica y en este sentido uno de los estudios más relevantes es el Keynote-177. Dicho estudio es el primer estudio Fase III aleatorizado del cual se disponen resultados en población MSI-H/dMMR y cuyos objetivos primarios fueron la PFS y la OS, 307 pacientes se aleatorizaron a recibir quimioterapia a elección del investigador o bien pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas hasta un máximo de 35 ciclos **(18)**. El entrecruzamiento a pembrolizumab estaba permitido en aquellos pacientes que habían progresado según los criterios RECIST tras ser aleatorizados para recibir quimioterapia. El estudio se consideró positivo dado que la PFS fue superior en el brazo de pembrolizumab en comparación con el brazo de quimioterapia (16,5 meses *vs*. 8,2 meses, HR: 0,6; intervalo de confianza (IC) 95% 0,45-0,80; p= 0,0002). La RR de acuerdo con los criterios RECIST v1.1 también fue superior en el brazo de pembrolizumab (43,8%, el 11,1% de ellas completas, *vs*. el 33,1%, el 1,9% de ellas completas, en el brazo de quimioterapia), y el 83% de los pacientes mantenían la respuesta a 24 meses en contraposición al 35% de los enfermos que respondieron a quimioterapia. Se comunicaron los resultados de segunda supervivencia libre de progresión (PFS2), es decir, la PFS a

la siguiente línea de tratamiento; pembrolizumab, en comparación con el tratamiento estándar hasta el momento, también demostró una reducción en el riesgo de progresión al siguiente tratamiento del 37% sin demostrar mejoría en OS **(17)**. En relación con la seguridad, los eventos adversos relacionados con los tratamientos, grado 3 o mayor favorecieron el brazo de ICI (22% versus 66%), así como los análisis de calidad de vida **(19)**. Con los resultados del estudio KEYNOTE-177, la FDA y la EMA han aprobado pembrolizumab para la primera línea de tratamiento de los pacientes con CRC, avanzado con fenotipo MSI-H o dMMR, en junio 2020 y en diciembre 2020.

La actividad de la ICI en el contexto neoadyuvante fue analizada en el estudio NICHE **(20)**, se trata de un estudio Fase II en pacientes con CRC localmente avanzado MSH-I/dMMR previamente no tratados (T3 y/o N+) sin signos clínicos ni radiológicos de obstrucción o perforación ni condiciones autoinmunes u otras enfermedades que requieran el uso de esteroides o medicamentos inmunosupresores, 20 pacientes se trataron con 1 dosis de ipilimumab a 1 mg/kg y 2 dosis de nivolumab 3 mg/kg previo a la cirugía (el porcentaje de pacientes de alto riesgo en este estudio fue de 74%). Todos los pacientes presentaron una respuesta patológica, 67% de ellos completa, 95% de los pacientes con respuesta patológica mayor definida como la presencia de menos del 10% del tumor viable en la pieza quirúrgica y 4% con respuesta patológica parcial, siendo llevados a manejo quirúrgico con resección completa el 100% de los pacientes. Se concluye con este estudio que con solo 4 semanas de tratamiento se obtienen respuesta patológicas mayores sin precedentes en este grupo de pacientes con excelente tolerancia al tratamiento con descripción de solo 4% de eventos inmumediados grado 3-4, sin describirse casos de recurrencia al seguimiento a tres años, siendo este el primer estudio de uso de inmunoterapia en este contexto que nos lleva a la generación de estudios más robustos, seguramente Fase III aleatorizados comparando el estándar de manejo vs la inmunoterapia en el contexto neoadyuvante para poder ser considerado de acuerdo a mejores datos talvez en el futuro el estándar de manejo en este tipo de pacientes.

Los ensayos clínicos que están actualmente en desarrollo para esta población se encuentran resumidos en la **Tabla 1**.

ICIs en pacientes con cáncer colorrectal y baja probabilidad de inestabilidad micro satelital MSS/pMMR

Estos subgrupos se asocian con un microambiente tumoral inmune frío e inmunoexcluido (TME) sobre la base de la densidad de células T en el núcleo tumoral, invasivo interno y márgenes invasivos externos **(21,22)**. De los cuatro subtipos moleculares de consenso (CMS1, CMS2, CMS3 y CMS4), los subtipos CMS2 y 4 representan fenotipos menos inmunogénicos y son en gran medida CRC MSS/pMMR. Esta biología subyace a la resistencia de la MSS/pMMR a la ICI. La investigación extensa se ha centrado en métodos para mejorar la sensibilidad de estos tumores a la ICI. La quimioterapia y la radioterapia inducen daños en el ADN, incluidas roturas de doble cadena, lo que lleva a la inestabilidad genómica, lo que puede desencadenar una respuesta inmune antitumoral **(23-25)**. Debido a su capacidad para inducir lesiones de ADN que pueden codificar neoantígenos inmunoestimulantes, se han explorado la quimioterapia y la radioterapia en combinación con ICI en pacientes con CRC MSS/pMMR con la esperanza de mejorar la eficacia en esta población de pacientes. La quimioterapia se ha estudiado en combinación con la ICI, los datos preclínicos en líneas celulares de CRC han demostrado que la quimioterapia aumenta la expresión de PD-L1, lo que podría sensibilizar las células a la ICI **(26)**. La combinación de quimioterapia con ICI se ha estudiado en cánceres de pulmón y gástricos que han dado lugar a múltiples aprobaciones de la FDA **(27)**. Este enfoque también se ha explorado en pacientes con CRC MSS/pMMR avanzado: el estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto fase II AtezoTRIBE combinando FOLFOXIRI y bevacizumab, con o sin atezolizumab (atezo) en pacientes con CRC avanzado con MSS/pMMR o MSI-H/dMMR. El brazo de combinación con atezolizumab se asoció con una mejoría significativa de la SLP (CRI, 0,69;

Estudio	Escenario	Brazos de comparación
NCT02912559 Fase III	Adyuvancia	Atezolizumab vs atezolizumab más FOLFOX
NCT03827044 Fase III	Adyuvancia	Avelumab más quimioterapia vs quimioterapia
NCT04008030 Fase III	1 línea enfermedad metastásica y sucesivas	Nivolumab vs nivolumab más ipilimumab vs tratamiento estándar
NCT02997228 Fase III	1 línea enfermedad metastásica	Atezolizumab vs atezolizumab más bevacizumab más FOLFOX
NCT03638297 Fase II	2 línea enfermedad metastásica y sucesivas	Fármaco Anti-PD-1 más aspirina
NCT03104439 Fase II	2 línea enfermedad metastásica y sucesivas	Nivolumab más ipilimumab más radioterapia
NCT03186326 Fase II	2 línea enfermedad metastásica	Avelumab vs tratamiento estándar

Tabla 1. Estudios clínicos en desarrollo para pacientes con CRC e inestabilidad microsatélital.

P = 0,012). Aunque la magnitud del beneficio fue mayor en el cáncer de MSH-I/dMMR, se observó una señal de eficacia en el grupo fue MSS/pMMR. **(28)**. Otros ensayos clínicos proporcionarán más respuestas sobre el papel de la ICI en el CRC con MSS/pMMR y, con suerte, ayudarán a dar forma a las pautas de tratamiento. Uno de esos ensayos es el ensayo de fase II POCHI (ClinicalTrials. gov identifier: NCT04262687) **(29)**, un estudio de prueba de concepto que combina pembrolizumab con oxaliplatino y bevacizumab en pacientes con CRC MSS/pMMR e infiltrados inmunes altos. También se ha explorado la combinación de radioterapia con ICI para mejorar la respuesta **(30)**. La radiación tiene un efecto citocida y puede preparar y mantener sinérgicamente la respuesta inmunitaria cuando se combina con ICI. Estudios han demostrado que la ICI potencia la radiosensibilidad de las células cancerosas al reprimir PD-L1/PD1 **(31)**. La radioterapia también se ha asociado con un efecto abscopal, donde se observa respuesta tumoral en lesiones fuera del campo de radiación debido a los efectos inmunoestimulantes de la radioterapia **(32)**. En un estudio no aleatorizado de fase II se estudió pembrolizumab con radioterapia o ablación **(33)**; en un análisis provisional de 26 pacientes con CRC, se demostró una tasa de regresión tumoral (TRG) de 9 % en el grupo de radioterapia más pembrolizumab, pero de 0 % en el grupo de ablación más pembrolizumab. Curiosamente, un paciente logró una RP (respuesta parcial) después de la radioterapia en una lesión no irradiada, lo que sugiere un efecto abscopal Además, un estudio fase II de un solo brazo **(34)** combinó durvalumab, tremelimumab, y radioterapia en CRC refractario a la quimioterapia para TGR (criterio de valoración primario) en lesiones no irradiadas. La RR fue del 8,3%, que no cumplió con el punto final preespecificado. Sin embargo, hubo regresión en las lesiones no irradiadas que sugieren un efecto abscopal, el veinticinco por ciento de los pacientes de la cohorte experimentaron eventos adversos de grado 3-4. La combinación de radioterapia más ICI es factible con un perfil de efectos secundarios manejable en el CRC con MSS/pMMR. La señalización del VEGF (Factor de crecimiento derivado del endotelio vascular) ejerce efectos inmunosupresores en el TME, y las terapias anti-VEGF pueden

promover un microambiente inmune tumoral menos inmunosupresor **(35,36)**. En el ensayo BACCI fase II, la adición de atezolizumab (anti-PD-L1) a capecitabina y bevacizumab en el CRC refractario se asoció con una mejor PFS, cumpliendo con el criterio de valoración primario preespecificado del estudio, aunque se consideró marginal y no clínicamente significativo **(37)**. La adición de atezolizumab al mantenimiento con 5-Fluouracilo y bevacizumab en pacientes con CRC en el ensayo MODUL no demostró un beneficio **(38)**. Otras opciones que se han explorado en MSS/pMMR CRC incluyen ICI en combinación con terapias anti-EGFR **(39)**. Además de las estrategias que alteran el microambiente inmune tumoral, las terapias que se dirigen a múltiples puntos de control inmunitario en combinación se han explorado con éxito preliminar en el CCR. Un estudio de fase I de botensilimab el inhibidor de linfocitos T 4 citotóxicos potenciados con Fc, balstilimab e inhibidor de PD-1, en pacientes con CCR avanzado de MSS/pMMR se asoció con una TRG del 22% en 58 pacientes, con una tasa de control de enfermedad (DCR) del 73% **(40)**. El evento adverso grado 3 o 4 observado con mayor frecuencia fue colitis mediada por el sistema inmunitario en el 21% de los pacientes. Sobre la base de estos resultados prometedores, se está llevando a cabo un ensayo aleatorizado de fase II (identificador de ClinicalTrials.gov: NCT05608044) **(40)**. Las terapias combinadas de ICI con quimioterapia y radioterapia, las terapias combinadas de ICI con agentes que alteran el microambiente inmunitario tumoral y las combinaciones de agentes dirigidos a múltiples puntos de control inmunitario han demostrado ser prometedoras para mejorar la respuesta de este grupo de pacientes. La **Figura 1** muestra la línea temporal de los estudios y aprobaciones de inmunoterapia para el cáncer colorrectal metastásico (mCRC).

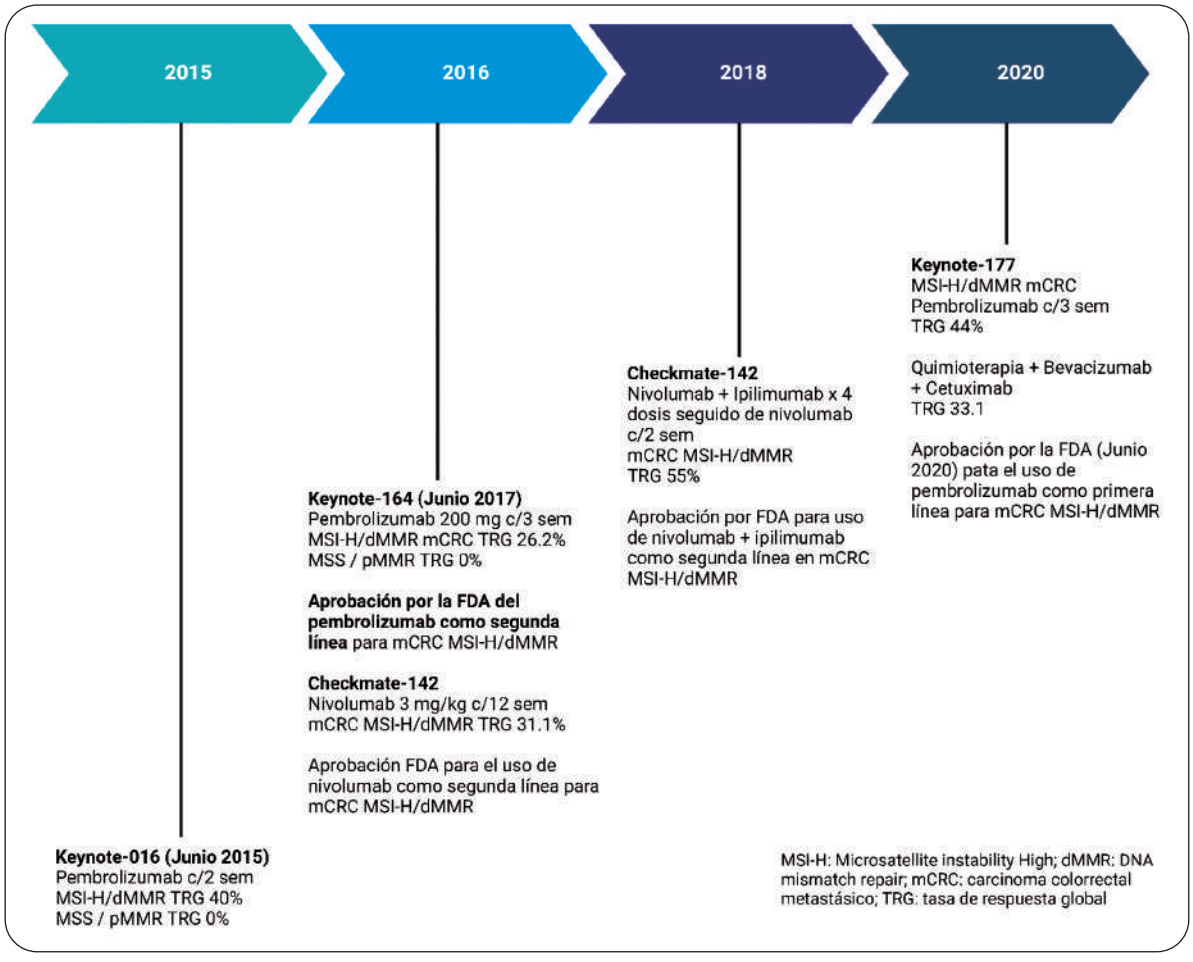


Figura 1. Línea temporal de los estudios y aprobaciones de inmunoterapia para el cáncer colorrectal metastásico (mCRC).

Tratamiento de pacientes con CRC KRAS mutado

La mutación de KRAS es un driver oncogénico documentado entre el 40-52% de los casos de CRC **(41)** y su función fisiológica corresponde a la de un segundo mensajero que participa en la transmisión de señales por la vía PI3K- AKT y MAPK que son relevantes en el proceso de proliferación celular y diferenciación celular. En CRC se han identificado una gran cantidad de mutaciones, de las cuales la mayoría son identificadas en el exón 2 y las más significativas son las G12, G13 y Q61; con una gran importancia terapéutica dada la evidencia que estas mutaciones confieren resistencia al tratamiento con anticuerpos monoclonales anti -EGFR **(41,42)**. Desde el punto de vista pronóstico la presencia de mutaciones de KRAS se asocia a peores desenlaces, Saravani y colaboradores **(43)** en una revisión sistemática que incluye 16 estudios con 6699 pacientes encuentra que la presencia de éstas (80% en el codón 12 y 15% en el codón 13) se asocian a un aumento de mortalidad en 2,3 veces en comparación con los pacientes que no las exhiben y que la OS media esperada para este grupo de pacientes no superan los 3 años (35,4 meses).

Dada la evidencia de la resistencia al tratamiento con anticuerpos monoclonales anti EGFR exhibida por los pacientes que tienen mutaciones de KRAS, se encuentran en desarrollo nuevas estrategias que permiten mejorar las desenlaces en este grupo de pacientes. El sotorasib es un inhibidor selectivo de KRAS usado en pacientes con mutaciones G12C y evaluado previamente en pacientes con CRC en ensayos como el CodeBreaK 100 **(44)**, en el que se incluyeron 62 pacientes con CRC previamente tratados con una media de 3 líneas previas al ingreso al estudio y un 73% de ellos recibió tratamiento con bevacizumab. Se encontró en este estudio una RR del 9,7% de los cuales la totalidad de los pacientes fueron clasificados como respuesta parcial, con una PFS media de 4 meses y una OS media de 10 meses.

En estudios concurrentes describieron que el mecanismo de resistencia en modelos in vitro a terapias inhibidoras de KRAS y de BRAF podría estar relacionada con el aumento de la actividad de los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) **(45,46)**, Lo que ha llevado a evaluar la efectividad del tratamiento en combinación con anticuerpos anti EGFR. Kuboki y colaboradores **(47)** presentaron los resultados del CodeBreaK101, que es un estudio multicéntrico fase 1b que evalúa la efectividad de la terapia combinada del inhibidor de KRAS G12C sotorasib en combinación con panitumumab, demostrando un aumento de la RR hasta el 30% en comparación con los resultados del estudio de sotorasib en monoterapia, y una PFS media de 5,5 meses, sin alcanzarse el desenlace de la OS media durante el tiempo de seguimiento medio del estudio (8,8 meses). Dada la evidencia demostrada en estos ensayos clínicos, se han hecho propuestas que buscan intensificar el tratamiento combinado anti EGFR y anti G12C con quimioterapia, como el ensayo clínico fase Ib CodeBreaK101 **(48)** en el que se evalúa la seguridad de la combinación de sotorasib y panitumumab con el protocolo FOLFIRI, encontrando en 33 pacientes una tasa de eventos adversos del 97% y de efectos adversos relacionados al tratamiento grado 3 y 4 del 45,5%, una RR del 58% y una tasa de control de enfermedad del 93,5%.

Por otro lado, Yaeger y colaboradores **(49)** realizaron un estudio fase I-II, abierto y no aleatorizado que incluyó pacientes con CRC tratados con una media de 3 líneas de tratamiento convencional (88% de los cuales habían recibido tratamiento con anticuerpos monoclonales contra el VEGF). En este estudio se incluyeron 44 pacientes para el brazo de tratamiento con monoterapia con adagrasib, el cual es un inhibidor selectivo e irreversible de KRAS en los pacientes que tienen la mutación G12C comprobada por pruebas de diagnóstico molecular por ctDNA o en tejido y 32 para el tratamiento con la combinación de adagrasib con cetuximab. En el presente estudio se encontró una RR determinada por el investigador del 19% para el grupo de pacientes tratados con la monoterapia y del 46% para el grupo de la terapia combinada, la PFS fue de 5,6 meses para el grupo de adagrasib y de 6,9 meses para el grupo de cetuximab con adagrasib y la OS media fue de 19.8 y de 13,4 meses respectivamente. Adicionalmente con

el tratamiento se documentó mediante análisis de ctDNA una tasa de aclaramiento del 95% del alelo mutante (KRAS G12C) en el 55% de los pacientes con el tratamiento con monoterapia y en el 88% de los pacientes tratados con la terapia combinada, con una tasa de eventos grado 3 y 4 del 34% para el primer grupo de pacientes y 16% en el segundo grupo, mostrando que existe un gran potencial en esta alternativa de tratamiento. El estudio fase III KRYSTAL-10 será un ensayo clínico importante que dará información con respecto a la utilidad del adagrasib en combinación con cetuximab en pacientes menos mórbidos y que permitirá adquirir más información de la utilidad de esta terapia contra mutaciones de KRAS G12C al compararla con el estándar de tratamiento en la segunda línea de tratamiento.

Dada la necesidad de alternativas terapéuticas para el tratamiento de pacientes con CRC con mutaciones de KRAS en el escenario de enfermedad metastásica y la dificultad en el desarrollo de tratamientos contra las mutaciones de KRAS dada su estructura molecular que dificulta el desarrollo de inhibidores selectivos, se están desarrollando tratamientos con mecanismos de acción alternativos a los presentados por sotorasib y adagrasib **(50)**.

Por otro lado, los PROTAC (Proteolysis-targeting chimeras) por sus siglas en inglés, son moléculas de pequeño tamaño molecular que se diseñan para ligarse a una proteína diana y a la ubiquitina E3 ligasa, formando un complejo proteico terciario que promueve la ubiquitinación de la proteína diana aumentando su degradación a través de la proteasoma **(51)**. Ya hay ensayos clínicos fase III de PROTAC en escenarios clínicos diferentes al CRC, dentro de los que destaca el ensayo VERITAC-2, en el que se compara el efecto de un PROTAC dirigido contra el receptor de estrógenos con fulvestrant en el contexto de carcinoma de mama positivo para receptores hormonales **(52)** y estamos a la espera de ensayos clínicos que muestren el efecto clínico del uso de PROTAC en pacientes con CRC con mutaciones de KRAS. La **Figura 2** incluye los genes accionables y las posibles intervenciones terapéuticas en mCRC.

Tratamiento de pacientes con CRC BRAF mutado

La mutación de BRAF es un hallazgo documentado en 8-15 % de los casos de CRC, siendo la más frecuente la mutación V600E y encontrándose como

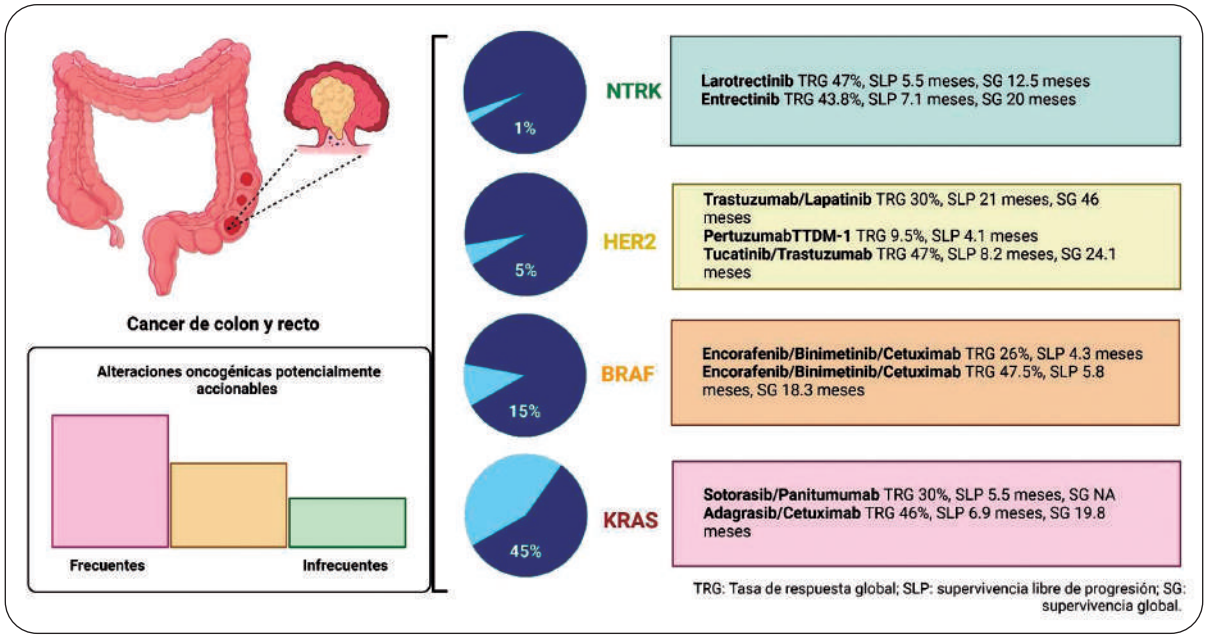


Figura 2. Resumen de los genes accionables y sus alternativas terapéuticas en mCCR.

hallazgo mucho más frecuente en pacientes que tienen MSH-I/dMMR y como alteración genética mutuamente excluyente con las mutaciones de KRAS **(53)** y su importancia está relacionada con los desenlaces en términos de supervivencia y de la disponibilidad de alternativas terapéuticas para su tratamiento.

Fariña-Sarasqueta y colaboradores **(54)** describen la experiencia con pacientes con CRC estadio II y III en un estudio respectivo en el que se evaluó la asociación entre la presencia de la mutación BRAF V600E detectada por PCR en tiempo real y su correlación con desenlaces. Este grupo describe que en los pacientes BRAF no mutado tienen una disminución del 55% de riesgo de mortalidad global y disminución del riesgo en términos de PFS en un 57% en comparación con sus contrapartes con la mutación detectada por este método, independientemente del tratamiento instaurado.

En el contexto de la enfermedad metastásica Tol y colaboradores **(55)** describieron en un grupo de 520 pacientes en los que se documentó la mutación BRAF V600E en tan solo el 8,7% de los individuos, una tendencia estadísticamente significativa en OS y PFS más cortas en relación con las contrapartes sin dicha mutación tanto en pacientes tratados con la combinación de cetuximab con quimioterapia como en los grupos tratados con cetuximab, bevacizumab y quimioterapia estándar y dicha evidencia ha sido confirmada en múltiples estudios retrospectivos que concluyen que la presencia de la mutación de BRAF V600E es un marcador de peores desenlaces cuando se pretende el tratamiento con anticuerpos dirigidos contra el receptor EGFR **(56-59)**.

En modelos in vitro, Prahallad y colaboradores **(46)** demostraron que la inhibición de la vía BRAF-MEK con vemurafenib en monoterapia en células de CRC con mutaciones de BRAF V600E se traducía en un aumento de la actividad del receptor de EGFR demostrada por el aumento de la fosforilación de los residuos de tirosin quinasa de su porción intracelular y que dicha activación de los receptores de EGFR era dependiente de ligando, lo que llevó a la combinación experimental de inhibidores del EGFR (Cetuximab o erlotinib) con vemurafenib en el mismo estudio demostrando que la combinación disminuía la proliferación de las células colorrectales con mutación de BRAF V600E in vitro.

Ante la necesidad insatisfecha de alternativas terapéuticas altamente eficientes en este subgrupo no tan infrecuente de pacientes se han realizado múltiples estudios que proponen combinaciones de tratamientos dirigidos contra la vía EGFR-MAPK con resultados prometedores. El estudio BEACON CRC **(60)**, es un ensayo clínico fase III que evalúa de forma aleatorizada en tres grupos el efecto clínico de la combinación de dos inhibidores de la vía BRAF – MEK (encorafenib + binimetinib) con un inhibidor del EGFR (cetuximab) en comparación con la combinación de cetuximab y encorafenib y la terapia estándar con irinotecan con cetuximab o FOLFIRI con cetuximab en un grupo de 665 pacientes con CRC metastásico que habían presentado progresión a una o dos líneas de tratamiento. En este estudio se encontró una RR por criterios RECIST 1,1 del 26% para la tripleta, 20% para dupleta y 2% para el grupo control, con una PFS para la tripleta y la dupleta fue de 4,3 y 4,2 meses respectivamente y de 1.5 meses en el grupo control. El HR para progresión de enfermedad o mortalidad fue de 0.38 (IC 95% 0,29 – 0,49) para la tripleta en comparación con el control y del 0,40 (IC IC 95% 0,31-0,52) para la dupleta en comparación con el control. Los resultados positivos del estudio BEACON permitieron ubicar la inhibición dual de la vía BRAF – MEF con cetuximab como un estándar de tratamiento para pacientes con CRC metastásico previamente tratado con otras líneas, pero también permitió el desarrollo de algunas hipótesis que están siendo comprobadas en otros ensayos en los que se pretende evaluar el efecto de la inhibición combinada de esta vía en pacientes con enfermedad metastásica de forma más temprana después del estudio fase II ANCHOR CRC **(61)** en el que se evaluó la respuesta a la combinación con encorafenib, binimetinib y cetuximab en 95 pacientes con CRC metastásico como primera línea de tratamiento, demostrando una RR confirmada por criterios RECIST 1,1 del 47,4%, de las cuales el 100% fueron respuestas parciales, con PFS media de 5,8

meses y una OS media de 18,3, se ha propuesto el desarrollo de ensayos clínicos que den mayor información comparativa de esta alternativa con respecto al estándar.

Aún esperamos los resultados en desenlaces de efectividad del ensayo BREAKWATER, un ensayo multicéntrico fase III que pretende evaluar el efecto de la combinación de encorafenib y cetuximab en adición con la quimioterapia estándar de primera línea (FOLFOX6 o FOLFIRI con o sin bevacizumab) que podría darnos una propuesta de tratamiento altamente efectiva en un grupo de pacientes con desenlaces críticos.

Terapias dirigidas en pacientes con CRC con dianas terapéuticas poco frecuentes: Paciente con CRC sobreexpresión de HER 2

El HER2 es una proteína transmembrana con actividad tirosin quinasa que se expresa en un 5-6 % de los pacientes con CRC a través de la amplificación del gen y es responsable de fenotipos de CRC más agresivo, caracterizado por presentar resistencia a terapias como los anticuerpos monoclonales anti-EGFR **(62,63)**. Como marcador de pronóstico y de ingreso a ensayos clínicos para tratamiento, la definición de positividad de HER2 en CRC ha sido variable con el tiempo y actualmente se aceptan los criterios de inclusión del ensayo HERACLES como los más reproducibles para caracterizar a los pacientes como HER2 positivos **(63,64)**. Posterior a la evaluación en estudios con modelos in vitro **(62,65)** en los que se demuestra que la sobreexpresión de la vía de HER2 a través de su amplificación o de la sobreexpresión de la Heregulina son factores predictores de resistencia a terapias anti EGFR, se ha identificado que la sobreexpresión de este receptor es un factor de mal pronóstico en pacientes con CRC metastásico y se ha reconocido su papel como una diana terapéutica dada la disponibilidad de terapias anti-HER2.

En la actualidad, la mayor cantidad de evidencia disponible con respecto al tratamiento de pacientes con CRC con sobreexpresión de HER2 se deriva de estudios fase II. La evidencia inicial demostró en grupos pequeños de pacientes que el bloqueo con trastuzumab en combinación con quimioterapia carecía de efectividad clínica en el escenario de CRC metastásico **(2)**, motivando al desarrollo de estrategias diferentes para el tratamiento de pacientes con este marcador.

El estudio HERACLES A **(66)** es un ensayo multicéntrico fase II que evalúa la respuesta al tratamiento combinado con trastuzumab y lapatinib en pacientes con CRC metastásico KRAS no mutado con positividad para HER2 refractario al tratamiento de primera línea con anticuerpos anti-EGFR (cetuximab o panitumumab) en el que se documentó una RR del 30%, a expensas de un 27% de RP, la PFS fue de 21 semanas y la OS media calculada fue de 46 semanas con un perfil de toxicidad aceptable.

El HERACLES B **(67)** es un ensayo clínico fase II que evaluó el efecto terapéutico de la combinación de pertuzumab con trastuzumab emtansina (T-DM1) en pacientes con CRC metastásico con múltiples líneas de tratamiento previas y con estudios para mutaciones negativos para KRAS y BRAF y positividad para HER2. En este estudio se alcanzó una RR del 9,7%, fallando en el desenlace primario propuesto, pero demostrando que los pacientes clasificados por inmunohistoquímica como HER2 3+ tenían una PFS media de 4.1 meses.

Por último, el ensayo fase II MOUNTANEER **(68)**, en el que se evalúa la respuesta clínica al tratamiento combinado de tucatinib y trastuzumab en pacientes refractarios a quimioterapia, demuestra RR del 38,1% y después de la evaluación retrospectiva pos-hoc se documentó que los pacientes clasificados como HER2 positivos por inmunohistoquímica como 3+; tuvieron RR de hasta el 46,7%. Adicionalmente se documentó una duración media de la respuesta fue de 12,4 meses con PFS estimada por un verificador independiente de 8,2 meses y OS de 24,1 meses, con un perfil aceptable de toxicidad.

Si bien hay evidencia preliminar de la actividad de las terapias anti HER2 usando anticuerpos monoclonales en combinación con inhibidores de tirosin quinasa (ITK), Hay un creciente interés

en el uso de esta diana terapéutica en estos pacientes con una aproximación diferente. El margetuximab **(69)** es un anticuerpo monoclonal quimérico murino anti-HER2 con una fracción cristalizable modificada de alta afinidad al receptor CD16A expresado por células del sistema inmune, lo que provee un doble mecanismo de acción: la inhibición de los efectos de HER2 por inhibición directa del receptor y un aumento de la actividad de inmuno-edición usando el mecanismo de citotoxicidad mediada por anticuerpos. Bang y colaboradores **(69)** evaluaron en un estudio fase I el efecto del margentuximab en pacientes con neoplasias HER2 positivas previamente tratados con terapias anti HER2 sin otras alternativas disponibles, incluyendo 5 pacientes con cáncer colorrectal (8% de los pacientes incluidos), encontrando un perfil aceptable de toxicidad con una PFS media de 14 semanas en este grupo de pacientes fuertemente pretratados.

Otros anticuerpos con mecanismos de acción similares incluyen el Zenocutuzumab y Runimotamab **(70)** que se encuentran en ensayos clínicos fase I para neoplasias HER2 y aprovechan el papel de los anticuerpos bi-específicos con capacidad de inhibición de la actividad del HER2 en combinación con la activación del sistema inmune y la citotoxicidad celular mediada por anticuerpos.

Se han desarrollado adicionalmente estrategias de inmunización anti HER2 en pacientes con neoplasias que sobre-expresan dicho receptor. En ensayos fase I de la vacuna AVX901 **(71)**, se incluyen pacientes con cáncer de mama previamente tratados con una media de 4,5 líneas previas y son expuestos a una vacuna compuesta por vectores basados en alphavirus en combinación con epitopes de los dominios extracelular y transmembrana del receptor HER2. En este grupo de pacientes se encontró un perfil de seguridad excelente, con evidencia de inmunogenicidad detectada en ELISPOT y ELISA, con PFS de 57 días y OS no estimable durante un tiempo de seguimiento de 26 meses; si bien este estudio ha sido realizado en pacientes con carcinomas de mama HER2 positivos, es interesante como la inmunogenicidad de las células que sobreexpresan HER2 puede ser usada para el tratamiento de estas enfermedades mediante esta aproximación, esperando resultados de ensayos clínicos que incluyan pacientes con neoplasias gastrointestinales, incluyendo el CRC.

Paciente con alteración de los genes de Fusión NTRK

Los genes de fusión NTRK son aberraciones genéticas presentes en una gran cantidad de enfermedades tumorales de forma infrecuente que funcionan como drivers oncogénicos y son el producto de la fusión de uno de los tres protooncogenes que codifican el receptor de neutoropinas (NTRK1, NTRK2, NTRK3) con un par de fusión generando la expresión anómala de una proteína de fusión con una actividad constitutiva que predispone a la diferenciación celular y proliferación celular en tejidos tumorales **(72)**.

Schraa y colaboradores **(73)** realizaron un estudio para evaluar la frecuencia de presentación de genes de fusión NTRK en pacientes con CRC con MSI-H/dMMR en Países bajos entre el 2015 y el 2021 identificando una frecuencia particularmente elevada en pacientes con estudios mutacionales negativos para mutaciones de KRAS y BRAF (22%) e inestabilidad microsatélite a expensas de la hipermetilación de MLH1. Se destaca en este estudio la pobre sensibilidad de estos tumores a la quimioterapia estándar en combinación anticuerpos anti EGFR y la excelente respuesta a tratamiento con ICI. En un grupo de 34 pacientes con cáncer gastrointestinal derivado del NAVIGATE **(74)**, un ensayo en canasta de pacientes con cáncer con evidencia de genes de fusión NTRK tratados con larotrectinib, se incluyeron 19 pacientes con CRC que habían recibido previamente al menos una línea de tratamiento y en los que se habían detectado este marcador por algún método molecular (secuenciación de nueva generación principalmente). En el presente estudio se demuestra RR con monoterapia con larotrectinib del 47% y se destaca en este grupo de pacientes una duración de respuesta a los 12 meses del 67%, PFS de 5.5 meses y OS medias de 12,5 meses.

Por otro lado, de los estudios ALKA-372-001, STARTRK-1 y STARTRK-2 **(75)** se deriva infor-

mación de la efectividad clínica de entrectinib en un grupo de 16 pacientes con tumores gastrointestinales con genes de fusión positivos para NTRK, de los cuales 10 pacientes tenían diagnóstico de CRC metastásico. En este grupo de pacientes tratados con entrectinib se encontró una RR 43,8% con respuesta completa observada en el 20% de los pacientes con CRC. La PFS de todo el grupo fue de 7,1 y la OS media 20 meses, presentando una alternativa de tratamiento en este grupo de pacientes con un biomarcador infrecuente.

Uso de la Biopsia líquida en CRC

La biopsia líquida como paraclínico en el seguimiento de pacientes con cáncer se ha posicionado en algunas enfermedades como una herramienta que permite adquirir información pronóstica y terapéutica de forma temprana en la era de la medicina de precisión **(76)** con múltiples ventajas descritas en la literatura dentro de las que se incluyen su fácil disponibilidad en pacientes con tejido insuficiente para la realización de pruebas moleculares, el corto tiempo necesario para tener resultados y la capacidad para reunir información en enfermedades caracterizadas por heterogeneidad en la población tumoral y heterogeneidad temporal **(77)**.

En la actualidad una de las funciones más destacadas de la biopsia líquida en el escenario del CRC se encuentra en los pacientes con enfermedad metastásica expuestos a múltiples líneas de tratamiento previas como una herramienta que permite evaluar la presencia de marcadores de resistencia al uso de anticuerpos monoclonales anti EGFR (mutaciones de KRAS, NRAS, MAP2K1, MET, KIT o BRAF) para definir la posibilidad de re-exposición a estas terapias **(78)**, pero hay una cantidad creciente de información que extiende la utilidad de la biopsia líquida a una predicción temprana de respuesta a tratamiento en pacientes con enfermedad metastásica, Zhang y colaboradores **(79)** presentan información de pacientes con múltiples enfermedades tratadas con durvalumab en monoterapia o en combinación con tremelimumab; usando la frecuencia de variantes alélicas (VAF) como marcador de carga de enfermedad en la biopsia líquida demuestran que las VAF altas previas al inicio de tratamiento con ICI son un predictor de mal pronóstico en términos de OS y que las reducciones significativas o valores persistentemente bajos de VAF durante el tratamiento eran predictores de buen pronóstico que se correlacionaron con PFS y OS más largas, haciendo alusión a las dinámicas del DNA libre circulante (cfDNA) como marcadores de respuesta molecular a tratamiento. En tumores gastrointestinales Parikh y colaboradores (80) realizan un estudio para la evaluación de 138 pacientes con cánceres gastrointestinales metastásicos (de los cuales el 50% de los pacientes tenían CRC metastásico), en los que se realiza una evaluación del cfDNA usando una técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) digital para medición de la fracción de variantes mutantes (MAF) en sangre previas a tratamiento y en intervalos pre establecidos durante la administración de tratamientos citotóxicos (70%) o terapias dirigidas (tratamientos anti-EGFR, inhibidores de la vía BRAF, inhibidores del receptor del factor de crecimiento derivado de los fibroblastos (FGFR) y terapias anti-HER2 entre otras (17%) o una combinación de ambas (13%) hasta la progresión y se hizo una correlación entre la cinética de la biopsia líquida y la respuesta por criterios RECIST 1,1 o en caso de no estar disponibles, clínicamente por concepto de los investigadores. La cinética de la biopsia líquida en este estudio presenta información relevante demostrando que la reducción de al menos un 30% de la MAF a la semana 4 del inicio del tratamiento se presentaba en la totalidad de los pacientes clasificados con RP por criterios imagenológicos y que este punto de corte también predecía PFS

Otro escenario que a futuro promete resultados favorables es el de la enfermedad no metastásica, en el que la biopsia líquida podría discriminar pacientes con enfermedad mínima residual (definida por la detección de cfDNA tumoral) posterior al tratamiento quirúrgico que se benefician del inicio de tratamiento adyuvante, de la prolongación del tratamiento adyuvante ya instaurado o de la intensificación o cambio de este en pacientes no respondedores al tratamiento estándar **(77)**.

El estudio DINAMICS **(81)** es un ensayo clínico aleatorizado en el que se pretendió evaluar la utili-

dad de la biopsia liquida en la selección de pacientes para tratamiento adyuvante en enfermedad no metastásica. Incluyó pacientes con CRC estadio II (T3 o T4, No, Mo) con márgenes de resección negativos candidatos para recibir terapia adyuvante con fluoropirimidina en monoterapia o quimioterapia adyuvante en conjunto con oxaliplatino. Se aleatorizaron 441 pacientes en una relación 2:1 en dos grupos, aquellos que serían manejados con la información procedente de la medición del cfDNA (basados en enfermedad mínima residual) y aquellos que serían manejados por criterios clínico-patológicos convencionales. En este estudio se evaluó como desenlace primario la PFS a dos años y como desenlaces secundarios el requerimiento de terapia adyuvante, la PFS en pacientes con ctDNA positivo posquirúrgico y en los pacientes con ctDNA negativo posquirúrgico. En este estudio se encontró una menor tasa de tratamiento adyuvante en los pacientes que fueron tratados con la estrategia basada en enfermedad mínima residual (MRD) medida por DNA circulante en comparación con los pacientes tratados con la estrategia basada en los criterios clínico-patológicos convencionales, dicha diferencia fue aún más evidente en los pacientes menores de 70 años y aquellos con un resultado positivo menor a 12 ganglios linfáticos en la pieza de resección quirúrgica, demostrándose no inferioridad entre ambas estrategias basados en la tasa de recurrencia de enfermedad a 2 años la cual fue del 93,5% para el grupo de la estrategia basada en ctDNA y 92,4% para el grupo de estrategia convencional y a 3 años de 91,7 y 92,4% respectivamente. Llamativamente se reporta en este estudio que se trató un 8% de pacientes con MSI-H/dMMR de los cuales 4 provenían del grupo de estrategia basada en enfermedad mínima residual y 6 de ellos fueron tratados con dupleta con oxaliplatino. Adicionalmente la diferencia en la tasa de supervivencia a 2 años fue estadísticamente significativa entre los pacientes con MRD en comparación con los que no la tuvieron, con un HR de 2,45 (IC 95% 1,0 -5,99) estimado a partir de una recurrencia a 3 años del 7% para el grupo ctDNA negativo y del 14% para el grupo ctDNA positivo

El estudio BESPOKE **(82)** es un ensayo clínico multicéntrico que pretende reclutar 2000 pacientes con CRC y que ampliará la información correspondiente a esta indicación de la biopsia líquida mediante la medición serial de cfDNA en un periodo de 2 años y evaluando como desenlaces primarios la forma en como la cinética de este marcador modificará las conductas de los médicos tratantes durante la administración de terapia adyuvante y la tasa de recurrencia de la enfermedad en pacientes asintomáticos, adicionalmente se evaluará la tasa de aclaramiento en MRD, la tasa de cirugía en enfermedad oligometastásica y los desenlaces de los pacientes que reciben terapia adyuvante en comparación con los pacientes que no la reciben en ausencia de MRD en grupos de tal vez mayor riesgo comparados con aquellos del DINAMICS.

Referencias

1. *Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015;136(5):E359–86.*
2. *Pilleron S, Sarfati D, Janssen-Heijnen M, Vignat J, Ferlay J, Bray F, et al. Global cancer incidence in older adults, 2012 and 2035: A population-based study. Int J Cancer. 2019;144(1):49–58.*
3. *Printz C. Declines in Death From Colorectal Cancer in Euro pe Deemed Major Success. Cancer. 2018;124(14):2876.*
4. *Vilar E, Tabernero J, Gruber SB. Micromanaging the classification of colon cancer: The role of the microRNAome. Clin Cancer Res. 2011;17(23):7207–9.*
5. *Muzny DM, Bainbridge MN, Chang K, Dinh HH, Drummond JA, Fowler G, et al. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. Nature. 2012;487(7407):330–7.*
6. *Guinney J, Dienstmann R, Wang X, De Reyniès A, Schlicker A, Soneson C, et al. [Internet] The Consensus Molecular Subtypes of Colorectal Cancer.[Consultado enero 23 de 2024]. Disponible en: http://www.nature.com/authors/editorial_policies/ license.html#terms*
7. *Becht E, Giraldo NA, Beuselinck B, Job S, Marisa L, Vano Y, et al. Prognostic and theranostic impact of molecular subtypes and immune classifications in renal cell cancer (RCC) and colorectal cancer (CRC). Oncoimmunology. 2015;4(12):e1049804.*
8. *Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQM, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and Activity of Anti–PD-L1 Antibody in Patients with Advanced Cancer. N Engl J Med.2012;366(26):2455–65.*

9. *Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti–PD-1 Antibody in Cancer. N Engl J Med. 2012;366(26):2443–54.*
10. *Chung KY, Gore I, Fong L, Venook A, Beck SB, Dorazio P, et al. Phase II study of the anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 monoclonal antibody, tremelimumab, in patients with refractory metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol.2010;28(21):3485–90.*
11. *Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. N Engl J Med. 2015;372(26):2509–20.*
12. *Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, et al. Review iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. Lancet Oncol. 2017;18(3):e143-e152.*
13. *Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science (1979).2017;357(6349):409–13.*
14. *Overman MJ, Lonardi S, Yeung K, Wong M, Lenz HJ, Gelsomino F, et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 2018;36:773–9.*
15. *Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz HJ, Morse MA, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol. 2017;18(9):1182–91.*
16. *Lenz HJ, Lonardi S, Zagonel V, Van Cutsem E, Limon ML, Wong KYM, et al. Nivolumab (NIVO) + low-dose ipilimumab (IPI) as first-line (1L) therapy in microsatellite instability-high/DNA mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): Clinical update. J Clin Oncol. 2019;37(15_suppl):3521–3521.*
17. *Le DT, Tae ;, Kim W, Eric ;, Cutsem V, Geva R, et al. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. J Clin Oncol. 2019;38:11–9.*
18. *Shiu KK, Andre T, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt CJA, et al. KEYNOTE-177: Phase III randomized study of pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high advanced colorectal cancer. J Clin Oncol. 2021;39(3_suppl):6–6.*
19. *Andre T, Amonkar M, Norquist JM, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, et al. Health-related quality of life in patients with microsatellite instability-high or mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer treated with first-line pembrolizumab versus chemotherapy (KEYNOTE-177): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(5):665–77.*
20. *Chalabi M, Fanchi LF, Dijkstra KK, Van den Berg JG, Aalbers AG, Sikorska K, et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers. Nat Med. 2020;26(4):566–76.*
21. *Chan TA, Yarchoan M, Jaffee E, Swanton C, Quezada SA, Stenzinger A, et al. Development of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: Utility for the oncology clinic. Ann Oncol.2019;30(1):44–56.*
22. *Salem ME, Bodor JN, Puccini A, Xiu J, Goldberg RM, Grothey A, et al. Relationship between MLH1, PMS2, MSH2 and MSH6 gene-specific alterations and tumor mutational burden in 1057 microsatellite instability-high solid tumors. Int J Cancer. 2020;147(10):2948–56.*
23. *Lal N, White BS, Goussous G, Pickles O, Mason MJ, Beggs AD, et al. KRAS mutation and consensus molecular subtypes 2 and 3 are independently associated with reduced immune infiltration and reactivity in colorectal cancer. Clin Cancer Res. 2018;24(1):224–33.*
24. *Koelzer VH, Baker K, Kassahn D, Baumhoer D, Zlobec I. Prognostic impact of β-2-microglobulin expression in colorectal cancers stratified by mismatch repair status. J Clin Pathol. 2012;65(11):996.*
25. *Gurjao C, Liu D, Hofree M, AlDubayan SH, Wakiro I, Su MJ, et al. Intrinsic resistance to immune checkpoint blockade in a mismatch repair–deficient colorectal cancer. Cancer Immunol Res. 2019;7(8):1230–6.*
26. *Janikovits J, Müller M, Krzykalla J, Körner S, Echterdiek F, Lahrmann B, et al. High numbers of PDCD1 (PD-1)-positive T cells and B2M mutations in microsatellite-unstable colorectal cancer. Oncoimmunology. 2018;7(2):e1390640.*
27. *Middha S, Yaeger R, Shia J, Stadler ZK, King S, Guercio S, et al. Majority of B2M-Mutant and-Deficient Colorectal Carcinomas Achieve Clinical Benefit From Immune Checkpoint Inhibitor Therapy and Are Microsatellite Instability-High. JCO Precis Oncol. 2019:3:PO.18.00321.*
28. *Antoniotti C, Rossini D, Pietrantonio F, Catteau A, Salvatore L, Lonardi S, et al. Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab with or without atezolizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (AtezoTRIBE): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2022;23(7):876–87.*
29. *Gallois C, Emile JF, Kim S, Monterymard C, Gilabert M, Bez J, et al. Pembrolizumab with Capox Bevacizumab in patients with microsatellite stable*

metastatic colorectal cancer and a high immune infiltrate: The FFCD 1703-POCHI trial. Dig Liver Dis. 2021;53(10):1254–9.

30. *Wei J, Zhong F, Wang W, Wu N, Fu Y, Mu S, et al. Effect of exonic microsatellite instability of B2M on the predictability of MSI/dMMR for immunotherapy. J Clin Oncol. 2019;37(15_suppl):2576–2576.*

31. *Ozcan M, Janikovits J, von Knebel Doeberitz M, Kloor M. Complex pattern of immune evasion in MSI colorectal cancer. Oncoimmunology. 2018;7(7):e1445453.*

32. *Mathur R. ARID1A loss in cancer: Towards a mechanistic understanding. Pharmacol Ther. 2018:190:15–23.*

33. *Segal NH, Kemeny NE, Cercek A, Reidy DL, Raasch PJ, Warren P, et al. Non-randomized phase II study to assess the efficacy of pembrolizumab (Pem) plus radiotherapy (RT) or ablation in mismatch repair proficient (pMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients. J Clin Oncol. 2016;34(15_suppl):3539–3539.*

34. *Segal NH, Cercek A, Ku G, Wu AJ, Rimner A, Khalil DN, et al. Phase II single-arm study of durvalumab and tremelimumab with concurrent radiotherapy in patients with mismatch repair-proficient metastatic colorectal cancer. Clin Cancer Res. 2021;27(8):2200–8.*

35. *Ye J, Zhou Y, Weiser MR, Gönen M, Zhang L, Samdani T, et al. Immunohistochemical detection of ARID1A in colorectal carcinoma: Loss of staining is associated with sporadic microsatellite unstable tumors with medullary histology and high TNM stage. Hum Pathol. 2014;45(12):2430–6.*

36. *Chou A, Toon CW, Clarkson A, Sioson L, Houang M, Watson N, et al. Loss of ARID1A expression in colorectal carcinoma is strongly associated with mismatch repair deficiency. Hum Pathol. 2014;45(8):1697– 703.*

37. *Mettu NB, Niedzwiecki D, Boland PM, Fakih M, Arrowood C, Bolch E, et al. BACCI: A phase II randomized, double-blind, placebo-controlled study of capecitabine bevacizumab plus atezolizumab versus capecitabine bevacizumab plus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2018;36(4_suppl):TPS873–TPS873.*

38. *Schmoll HJ, Arnold D, de Gramont A, Ducreux M, Grothey A, O'Dwyer PJ, et al. MODUL-a multicenter randomized clinical trial of biomarker-driven maintenance therapy following first-line standard induction treatment of metastatic colorectal cancer: an adaptable signal-seeking approach. J Cancer Res Clin Oncol. 2018;144(6):1197–204.*

39. *Fountzilas C, Bajor DL, Mukherjee S, Saltzman J, Witkiewicz AK, Maguire O, et al. Phase Ib/II Study of Cetuximab plus Pembrolizumab in Patients with Advanced RAS Wild-Type Colorectal Cancer. Clin Cancer Res. 2021;27(24):6726–36.*

40. *El-Khoueiry AB, Fakih M, Gordon MS, Tsimberidou AM, Bullock AJ, Wilky BA, et al. Results from a phase 1a/1b study of botensilimab (BOT), a novel innate/adaptive immune activator, plus balstilimab (BAL; anti-PD-1 antibody) in metastatic heavily pretreated microsatellite stable colorectal cancer (MSS CRC). J Clin Oncol. 2023;41(4_suppl):LBA8–LBA8.*

41. *Meng M, Zhong K, Jiang T, Liu Z, Kwan HY, Su T. The current understanding on the impact of KRAS on colorectal cancer. Biomed Pharmacother. 2021;140:111717.*

42. *Zhu G, Pei L, Xia H, Tang Q, Bi F. Role of oncogenic KRAS in the prognosis, diagnosis and treatment of colorectal cancer. Mol Cancer. 2021;20(1):143.*

43. *Saravani K, Salarzaei M, Parooie F. Effect of KRAS and BRAF mutations in metastatic colorectal cancer patients: A systematic review and meta-analysis based on tumor sidedness and KRAS subtypes. Hum Antibodies. 2021;29(4):275–84.*

44. *Fakih MG, Kopetz S, Kuboki Y, Kim TW, Munster PN, Krauss JC, et al. Sotorasib for previously treated colorectal cancers with KRASG12C mutation (CodeBreaK100): a prespecified analysis of a single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2022;23(1):115–24.*

45. *Amodio V, Yaeger R, Arcella P, Cancelliere C, Lamba S, Lorenzato A, et al. Egfr blockade reverts resistance to krasg12c inhibition in colorectal cancer. Cancer Discov. 2020;10(8):1129–39.*

46. *Prahallad A, Sun C, Huang S, Di Nicolantonio F, Salazar R, Zecchin D, et al. Unresponsiveness of colon cancer to BRAF(V600E) inhibition through feedback activation of EGFR. Nature. 2012;483(7387):100–4.*

47. *Kuboki Y, Yaeger R, Fakih M, Strickler J, Masuishi T, Kim EJ, et al. Sotorasib in combination with panitumumab in refractory KRAS G12C-mutated colorectal cancer: safety and efficacy for phase 1b full expansion cohort CodeBreaK 101 DECLARATION OF INTERESTS [Internet]. 2022 [consultado 20 de agosto 2023]. Disponible en: https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/sotorasib-in-combination-with-panitumumab-in-refractory-kras-g12c-mutated-colorectal-cancer-safety-and-efficacy-for-phase-ib-full-expansion-cohort*

48. *Hong DS, Kuboki Y, Strickler JH, Fakih M, Eì Ene Houssiau H', Price TJ, et al. Sotorasib (Soto) plus panitumumab (Pmab) and FOLFIRI for previously treated KRAS G12C-mutated metastatic colorectal cancer (mCRC): CodeBreaK 101 phase 1b safety and efficacy. 2023.*

49. *Yaeger R, Weiss J, Pelster MS, Spira AI, Barve M, Ou SHI, et al. Adagrasib with or without Cetuximab in Colorectal Cancer with Mutated KRAS G12C . N Engl J Med. 2023;388(1):44–54.*

50. *Herzberg BO, Manji GA. KRAS: Druggable at Last. Oncologist. 2023;28(4):283–6.*

51. *Yang F, Wen Y, Wang C, Zhou Y, Zhou Y, Zhang ZM, et al. Efficient targeted oncogenic KRASG12C degradation via first reversible-covalent PROTAC. Eur J Med Chem. 2022;230:114088.*

52. *Campone M, Ma CX, De Laurentiis M, Iwata H, Hurvitz SA, Wander SA, et al. VERITAC-2: A global, randomized phase 3 study of ARV-471, a proteolysis targeting chimera (PROTAC) estrogen receptor (ER) degrader, vs fulvestrant in ER+/human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-advanced breast cancer.J Clin Oncol. 2023;TPS1122.*

53. *Nakayama I, Hirota T, Shinozaki E. BRAF mutation in colorectal cancers: From prognostic marker to targetable mutation. Cancers. MDPI AG; 2020. p. 1–29.*

54. *Fariña-Sarasqueta A, van Lijnschoten G, Moerland E, Creemers GJ, Lemmens VEPP, Rutten HJT, et al. The BRAF V600E mutation is an independent prognostic factor for survival in stage II and stage III colon cancer patients. Ann Oncol. 2010;21(12):2396–402.*

55. *Tol J, Nagtegaal I, Punt C. BRAF Mutation in Metastatic Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2009;361(1)98–9.*

56. *Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, Sartore-Bianchi A, Arena S, Saletti P, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008;26(35):5705–12.*

57. *De Roock W, De Schutter J, Biesmans B, Tejpar S, Research Centre V, Leuven K, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. Lancet Oncol. 2010;11:753–62.*

58. *Laurent-Puig P, Cayre A, Manceau G, Buc E, Bachet JB, Lecomte T, et al. Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer. J Clin Oncol. 2009;27(35):5924–30.*

59. *Martinelli E, Cremolini C, Mazard T, Vidal J, Virchow I, Tougeron D, et al. Real-world first-line treatment of patients with BRAFV600E-mutant metastatic colorectal cancer: the CAPSTAN CRC study. ESMO Open. 2022;7(6):100603.*

60. *Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E–Mutated Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2019;381(17):1632–43.*

61. *Van Cutsem E, Taieb J, Yaeger R, Yoshino T, Maiello E, Elez E, et al. ANCHOR CRC: Results from a single-arm, phase 2 study of encorafenib, binimetinib plus cetuximab in previously untreated BRAF V600Eemutant metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol.2023;32:S221–2.*

62. *Ivanova M, Venetis K, Guerini-Rocco E, Bottiglieri L, Mastropasqua MG, Garrone O, et al. HER2 in Metastatic Colorectal Cancer: Pathology, Somatic Alterations, and Perspectives for Novel Therapeutic Schemes. Life, (Basel). 2022;12(9):1403.*

63. *Ahcene Djaballah S, Daniel F, Milani A, Ricagno G, Lonardi S. HER2 in Colorectal Cancer: The Long and Winding Road From Negative Predictive Factor to Positive Actionable Target. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2022;(42):219–32.*

64. *Valtorta E, Martino C, Sartore-Bianchi A, Penaullt-Llorca F, Viale G, Risio M, et al. Assessment of a HER2 scoring system for colorectal cancer: Results from a validation study. Mod Pathol. 2015;28(11):1481–91.*

65. *Bertotti A, Migliardi G, Galimi F, Sassi F, Torti D, Isella C, et al. A molecularly annotated platform of patient- derived xenografts ("xenopatients") identifies HER2 as an effective therapeutic target in cetuximab-resistant colorectal cancer. Cancer Discov. 2011;1(6):508–23.*

66. *Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, Bencardino K, Lonardi S, Bergamo F, et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(6):738–46.*

67. *Sartore-Bianchi A, Lonardi S, Martino C, Fenocchio E, Tosi F, Ghezzi S, et al. Pertuzumab and trastuzumab emtansine in patients with HER2-amplified metastatic colorectal cancer: The phase II HERACLES-B trial. ESMO Open. 2020;5(5):e000911.*

68. *Strickler JH, Cercek A, Siena S, André T, Ng K, Van Cutsem E, et al. Tucatinib plus trastuzumab for chemotherapy-refractory, HER2-positive, RAS wild-type unresectable or metastatic colorectal cancer (MOUNTAINEER): a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol. 2023;24(5):496–508.*

69. *Bang YJ, Giaccone G, Im SA, Oh DY, Bauer TM, Nordstrom JL, et al. First-in-human phase 1 study of margetuximab (MGAH22), an Fc-modified chimeric monoclonal antibody, in patients with HER2-positive advanced solid tumors. Ann Oncol. 2017;28(4):855–61.*

70. *Swain SM, Shastry M, Hamilton E. Targeting HER2-positive breast cancer: advances and future directions. Nat Rev Drug Discov. 2023;22(2):101–26.*

71. *Gwin WR, Hobeika A, Osada T, Hartman Z, Cheng Q, Broadwater G, et al. Effect of alphavirus vaccine encoding HER2 during concurrent anti-HER2 therapies on induction of oligoclonal T cell and antibody responses against HER2. J Clin Oncol. 2015;33(15_suppl):3081.*

72. *Manea CA, Badiu DC, Ploscaru IC, Zgura A, Bacinschi X, Smarandache CG, et al. A review of NTRK fusions in cancer. Ann Med Surg. 2022;79:103893.*

73. *Schraa SJ, Laclé MM, Zwart K, Gort EH, Koopman M, de Leng WW, et al. Prevalence, treatment and survival of NTRK gene fusions in microsatellite-instability-high metastatic colorectal cancer patients.Ann Oncol. 2022;33(suppl_7): S136-S196.*

74. *Garralda E, Hong D, Xu R, Deeken J, Italiano A, Liu T, et al. 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:S370.*

75. *Garrigo-laguna I, Lonardi S, Bazhenova L, Peeters M, Longo F, Sigal D, et al. Entrectinib in NTRK fusion-positive gastrointestinal cancers: Updated integrated analysis. Ann Oncol. 2022;32:S370.*

76. *Caputo V, Ciardiello F, Corte CM Della, Martini G, Troiani T, Napolitano S. Diagnostic value of liquid biopsy in the era of precision medicine: 10 years of clinical evidence in cancer. Explor Tar¬get Antitumor Ther. 2023;4(1):102–38.*

77. *Malla M, Loree JM, Pashtoon T, Kasi M, Parikh AR. Using Circulating Tumor DNA in Colorectal Cancer: Current and Evolving Practices. J Clin Oncol. 2022;40(24):2846-2857.*

78. *Valenzuela G, Burotto M, Marcelain K, González-Montero J. Liquid biopsy to detect resistance mutations against anti-epidermal growth factor receptor therapy in metastatic colorectal cancer. World J Gastrointest Oncol. 2022;14(9):1654–64.*

79. *Zhang Q, Luo J, Wu S, Si H, Gao C, Xu W, et al. Prognostic and predictive impact of circulating tumor dna in patients with advanced cancers treated with immune checkpoint blockade. Cancer Discov. 2020;10(12):1842–53.*

80. *Parikh AR, Mojtahed A, Schneider JL, Kanter K, Van Seventer EE, Fetter IJ, et al. Serial ctDNA monitoring to predict response to systemic therapy in metastatic gastrointestinal cancers. Clin Cancer Res. 2020;26(8):1877–85.*

81. *Tie J, Cohen JD, Lahouel K, Lo SN, Wang Y, Kosmider S, et al. Circulating Tumor DNA Analysis Guiding Adjuvant Therapy in Stage II Colon Cancer. N Engl J Med. 2022;386(24):2261–72.*

82. *Kasi PM, Sawyer S, Guilford J, Munro M, Ellers S, Wulff J, et al. BESPOKE study protocol: A multicentre, prospective observational study to evaluate the impact of circulating tumour DNA guided therapy on patients with colorectal cancer. BMJ Open. 2021;11(9):e047831.*

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Leucemia linfoide aguda B: avances en el proceso diagnóstico, la importancia de la enfermedad residual medible y nuevos tratamientos que modifican los desenlaces

Acute b- lymphoid leukemia: advances in diagnostic process, the significance of measurable residual disease and new treatments that modify outcomes

Olga Paola Omaña-Orduz[1,2], Virginia Abello Polo[1,2], Jorge Aníbal Daza[1,2], Carlos Gómez-Calcetero[1], Maira Alejandra Murcia[1]

1. Unidad Funcional Clínica Leucemia, Mieloma, Linfoma, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC).
2. Grupo de Investigación GIGA, CTIC/Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

Resumen

La leucemia linfoide aguda (LLA) corresponde a una proliferación anormal de células linfoides con alteraciones madurativas, con una incidencia de casi 2 casos por cada 100.000 habitantes. La probabilidad de supervivencia es menor con la edad, existiendo una diferencia significativa en cuanto a desenlaces al comparar con la población infantil. Entre las anomalías genéticas encontradas, se destacan los rearreglos cromosómicos que causan la deregulación de proteínas, afectando la expresión de genes relacionados con factores de transcripción hematopoyética, modificadores epigenéticos, receptores de citoquinas o tirosina quinasas. Las alteraciones genéticas comunes incluyen la hiperdiploidia, asociada a un mejor pronóstico, y la hipodiploidia, relacionada con mal pronóstico y mutaciones en genes como TP53, IKZf2 y RB1. Los rearreglos cromosómicos, especialmente el vinculado al gen KMT2A, son pronósticos desfavorables. La enfermedad residual medible, anteriormente conocida como enfermedad mínima residual, se ha convertido en un fuerte factor pronóstico independiente asociado con mejores resultados en estudios. Su medición se ha incluido en algoritmos para definir el riesgo de recaída y la necesidad de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Si bien el tratamiento convencional sigue siendo la quimioterapia, se han logrado avances con terapias dirigidas. El rituximab mejora la supervivencia en pacientes con expresión de CD20. El inotuzumab ozogamicina, un anticuerpo conjugado, ha mostrado eficacia en pacientes refractarios o recaídos, pero se asocia con toxicidad hepática y síndrome de liberación de citoquinas. El blinatumomab, un anticuerpo biespecífico, ha demostrado éxito

Recibido:
Enero 15, 2024

Aceptado:
Enero 18, 2024

Correspondencia:
vabello@fctic.org

DOI: 10.56050/01205498.2378

en la negativización de la ERM, el tratamiento de pacientes recaídos o refractarios, sin importar el estatus del Philadelphia y en tratamiento en primera línea en estudios clínicos. Las células CAR-T modificadas genéticamente para expresar un dominio específico, son eficaces en la LLA. Tisagenlecleucel, un CAR-T anti-CD19, ha demostrado altas tasas de remisión completa y negativización de la ERM en pacientes recaídos o refractarios. La terapia se asocia con efectos adversos como síndrome de liberación de citoquinas y neurotoxicidad. En general, estos avances representan un cambio significativo en el enfoque y la efectividad del tratamiento para la LLA, mejorando las tasas de respuesta y la supervivencia de los pacientes.

Palabras clave: Leucemia Linfoide Aguda; Transcripción Hematopoyética; Células Cart; Tasa de Respuesta; Supervivencia; Toxicidad.

Abstract

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) involves abnormal proliferation of lymphoid cells with maturation alterations, occurring at an incidence of nearly 2 cases per 100,000 inhabitants. Survival probability decreases with age, and significant differences in outcomes exist when compared to the pediatric population. Common genetic abnormalities include chromosomal rearrangements leading to the dysregulation of proteins, impacting the expression of genes related to hematopoietic transcription factors, epigenetic modifiers, cytokine receptors, or tyrosine kinases. Genetic alterations such as hyperdiploidy are associated with a better prognosis, while hypodiploidy, mutations in genes like TP53, IKZF2, and RB1 are linked to poor prognosis. Chromosomal rearrangements, particularly those involving the KMT2A gene, are unfavorable prognostic indicators. Measuring measurable residual disease (MRD), formerly known as minimal residual disease, has become a robust independent prognostic factor associated with better outcomes in studies. Its assessment is included in algorithms defining the risk of relapse and the need for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. While conventional treatment remains chemotherapy, advancements have been made with targeted therapies. Rituximab improves survival in patients expressing CD20. Inotuzumab ozogamicin, a conjugated antibody, has demonstrated efficacy in refractory or relapsed patients but is associated with hepatic toxicity and cytokine release syndrome. Blinatumomab, a bispecific antibody, has shown success in MRD negativization, treating relapsed or refractory patients, regardless of Philadelphia status, and in first-line treatment in clinical trials. Genetically modified CAR-T cells expressing a specific domain have proven effective in ALL. Tisagenlecleucel, an anti-CD19 CAR-T, has shown high rates of complete remission and MRD negativization in relapsed or refractory patients. Therapy is associated with adverse effects such as cytokine release syndrome and neurotoxicity. Overall, these advancements represent a significant shift in the approach and effectiveness of ALL treatment, improving response rates and patient survival.

Keywords: Acute Lymphoid Leukemia; Hematopoietic Transcription; Cart Cells; Response Rate; Survival; Toxicity.

Introducción

La leucemia linfoide aguda corresponde a una proliferación anómala de células linfoides, bloqueadas en un estado temprano de su diferenciación. Su incidencia estimada en EE. UU. es de 1.7/100.000 habitantes en 2018, siendo más frecuente en hombres. Es una patología que se presenta en dos picos: en la infancia temprana (1-4 años) y hacia los 60 años **(1)**. Los desenlaces han tenido un cambio favorable en las últimas cuatro décadas, con una supervivencia global (SG) del 31% en la década de los 70 a una supervivencia cercana al 70% en 2009, cambio que es mucho más marcado en los niños que en los adultos **(2)**, lo cual ha sido retador. La explicación encontrada a la diferencia marcada en la supervivencia entre los niños y los adultos es explicada por una genética de más alto riesgo, menores adherencias a las terapias y la falta de un régimen estandarizado, lo cual a la larga no permite tener datos mejor consolidados para estudios posteriores. Aun así, y a pesar de esta diferencia, el progreso en la supervivencia es explicado por un mejor entendimiento de la biología de la enfermedad, de su genética, la optimización de las estrategias diagnósticas y la presencia de nuevas terapias, mucho más específicas, las cuales mejoran la tasa de respuesta y disminuyen la toxicidad relacionada al tratamiento.

Un punto importante en la leucemia linfoide aguda es la incorporación de la enfermedad residual medible (MRD, por sus siglas en inglés) como parte importante en la toma de decisiones en el paciente con leucemia linfoide aguda, lo cual ha permitido mejores desenlaces en resultados en trasplante y, por supuesto, en supervivencia libre de progresión (SLP) y SG. En esta revisión describiremos aspectos importantes para el entendimiento de la leucemia linfoide aguda, con un enfoque en la importancia de la enfermedad residual, así como los principales avances terapéuticos en los últimos años.

Genética de la leucemia linfoide aguda

La leucemia linfoide aguda resulta de una proliferación clonal de una célula madre linfoide, siendo aproximadamente el 80% de origen B. A partir de este conocimiento el interés se ha centrado en identificar cuáles son las anomalías citogenéticas y moleculares que tienen un papel determinante en la patogénesis de la enfermedad y que pudiesen ser una diana terapéutica con impactos pronósticos de significancia. Dentro de las anomalías descritas se encuentran rearreglos cromosómicos que llevan a la deregulación de algunas proteínas, las cuales finalmente afectaran expresión de genes (sobreregulación o formación de quimeras, por ejemplo) encargados de factores de trascripción hematopoyética, modificadores epigenéticos, receptores de citoquinas o tirosina quinasas. Como ejemplo más cercano se tiene la identificación de mutaciones del BCR/ABL y el uso de inhibidores de tirosinaquinasa en pacientes con leucemia linfoide aguda Philadelphia positiva o Ph-like **(3)**. Su incidencia aumenta con la edad, siendo descrita es aproximadamente 25% de los adultos.

Dentro de los hallazgos genéticos más frecuentes se describen las alteraciones cromosómicas, siendo la hiperdiploidia (ganancia de al menos cinco cromosomas) un hallazgo relacionado a un mejor pronóstico, descrito de forma más frecuente en niños. El estudio profundo de estos pacientes encuentra que presentan mutaciones en genes modificadores de histonas o la vía de señalamiento del RTK-RAS. De forma contraria se encuentra la hipodiploidia, alteración que se relaciona a un mal pronóstico, explicado de forma muy probable a la presencia de mutaciones del TP53, IKZf2 y RB1 **(4)** and hypodiploidy was defined as modal chromosome number less than 44 and/or DNA index less than 0,81. Minimal residual disease (MRD. La incidencia de estas mutaciones aumenta con la edad, siendo aproximadamente de 10% en adultos.

Otras alteraciones descritas son los rearreglos cromosómicos, siendo tal vez el de mayor impacto el involucrado con el gen KMT2A, el cual se presenta en los menores de 2 años en un porcentaje del 80% y en adultos cercanos a los 55 años **(5)**. Su pronóstico es malo. En cuanto a las traslocaciones son conocidas la t(12;21)(q13:q22), encargada del gen de fusión ETV6-RUNX1 y la t(1;19)(q23:p13) asociada al gen de fusión TCF3-PBX1, ambas alteraciones de buen pronóstico. La variante TCF3-HLF por el contrario se relaciona a un mal pronóstico **(2)**.

Con la aparición de la secuenciación se encontraron alteraciones citogenéticas crípticas con diversos perfiles de expresión génica, los cuales tienen impactos pronósticos, a mencionar la descripción de la leucemia linfoide aguda Philadelphia-like, una entidad con una firma genética similar a los pacientes con mutación del BCR/ABL sin la presencia de este gen de fusión. Su incidencia aumenta con la edad y se ha descrito en el 20% de población hispana, lo cual explica de alguna manera el porqué del comportamiento de la LLA en nuestra región. Dentro del espectro mutacional se describen rearreglos del CRLF2, JAK2 y mutaciones del EPOR.

A partir de todo el conocimiento adquirido en la genética de la enfermedad se clasificó el riesgo dependiente de las alteraciones documentadas, existiendo en 2023 un cambio a los criterios de riesgo conocidos y difundidos en la OMS del 2016, incluyendo en este año una clasificación nueva del consenso internacional (ICC, por sus siglas en inglés) que se menciona en la **Tabla 1**.

Diagnóstico

La leucemia linfoide aguda se sospecha en pacientes con síntomas que pueden ser inespecíficos con un hemograma anormal, el cual puede varias desde la pancitopenia hasta las hiperleucocitosis hasta las reacciones leucemoides, con o sin la presencia de blastos en sangre periférica. Una vez exista la sospecha diagnóstica los pacientes deben acceder a un estudio de médula ósea completo o al análisis de la sangre periférica en casos seleccionados.

Contrario a lo que ocurre en la leucemia mieloide aguda, en esta enfermedad la morfología no tiene un rol fundamental en el diagnóstico, siendo la citometría de flujo básica para la identificación del inmunofenotipo de forma rápida, permitiendo además reconocer la posibilidad de alteraciones específicas solo por la expresión de algunos marcadores, dentro de los que encontramos la expresión de CD371 y CD2 en LLA-B con DUX4 o la expresión del inmunofenotipo CD19+CD27+CD44-/dim en ETV6::RUNX1 **(6)**. Es importante también el

Subtipo	Frecuencia	Pronóstico	Genes relacionados
LLA-B con rearreglos del DUX4	5-10%, mayor en adultos jóvenes (AYA)	Excelente	IGH
LLA-B con rearreglos de ZNF384	5-10%, mayor en AYA	Variable	EP300, TCF3, TAF15 y CREBBP
LLA-B con rearreglos de MEF2D	3-5%	Pobre	BCL9, HNRNPUL1
LLA-B con rearreglos de MYC	2-5%	Pobre	IGH
LLA-B con rearreglos de NUTM1	2% o menos	Bueno	ACINI, ZNF618, BRD9, IKZF1, CUX1
LLA-B CDX2/UBTF	Menor al 1%. Mayor en AYA y mujeres	Pobre	UBTF:ATXN7L3
LLA-B con rearreglos de HLF	Menor a 1% (niños)	Muy pobre	TCF3/4
LLA-B con PAX5 P80R mutado	2-5%, mayor en adultos	Intermedio, bueno en adultos	No aplica
LLA-B con IKZF1 N159Y mutado	Menor al 1%	Intermedio	No aplica

Tabla 1. Nuevas entidades descritas por el ICC (international Consensus Classification) en LLA-B según su perfil molecular y su pronóstico **(6)**.

procesamiento de un cariotipo convencional, el cual detecta aneuploidías y algunos rearreglos en el 75% de los casos según la literatura internacional **(1)**. Uno de los avances más significativos en los últimos tiempos es la posibilidad de la secuenciación, herramienta poderosa en la detección de muchas de las alteraciones previamente descritas el LLA.

Importancia de la enfermedad residual medible: porque debe medirse y cuál es su impacto

La leucemia linfoide aguda en los adultos se caracteriza por tener una menor supervivencia al compararse con los niños, siendo insuficientes las estrategias diagnósticas o los tratamientos con quimioterapia convencional para mejorar tales desenlaces, motivo por el cual fue necesario buscar medir una respuesta más profunda o subclínica mediante la identificación de la previamente conocida como enfermedad mínima residual, siendo una denominación más adecuada la de enfermedad residual medible, la cual con el tiempo se ha vuelto un factor pronóstico fuerte y asociado de forma independiente con mejores pronósticos en múltiples estudios **(7-10)**. El uso de la detección de la enfermedad medible, aparte de ser un factor pronóstico fuerte, también se ha incluido en diversos algoritmos para definir el riesgo de recaída y la pertinencia de la consolidación con trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

La enfermedad residual medible se define como la leucemia detectada en una muestra que carece de blastos en el análisis en microscopía de luz, es decir, la enfermedad que es detectada por debajo del tradicional límite de 5% para determinar si un paciente se encuentra o no en remisión morfológica. Aun así, el límite de detección debe ser aún más sensible, por lo que en la clínica se ha definido una barrera de al menos 10^{-4} o 0,01% blastos en médula ósea (**Figura 1**).

Métodos para la detección de la enfermedad residual medible:

1. **Citometría de flujo:** En la estrategia más rápida y relativamente barata de las opciones. Su utilización es amplia en Latinoamérica, existiendo aún problemas en la estandarización de la técnica. Se basa en la detección de los blastos por medio del inmunofenotipo aberrante, por lo que es necesario tener una citometría inicial del paciente y tener en cuenta en análisis posteriores la posibilidad de pérdida de algunos marcadores por la presión terapéutico (ej.: pérdida de la expresión de CD19 luego del uso de blinatumomab). Existe una técnica llamada "análisis diferente a los normal", en la que se utilizan los marcadores CD10, CD19, CD45, CD34 y CD38 para diferenciar la célula problema de la hematogonia normal. La sensibilidad depende directamente de la calidad de la muestra, la cual debe ser obtenida mediante aspirado de la médula ósea, siendo recomendado obtener los primeros mililitros para este análisis, el cual a su vez debe hacerse en las primeras 24 a 48 horas.

   Ventajas: Rápida, barata. El método "diferente a lo normal" no requiere de acceso a la primera muestra.

   Desventajas: Sensibilidad variable, requiere experiencia, requiere muestra en fresco, baja estandarización y cambios inmunofenotípicos.

2. **RT-qPCR:** Técnica imprescindible para el seguimiento de genes de fusión alterados, como lo son BCR-ABL1, E2A-PBX1, KMT2A y CRLF2.

   Ventajas: Sensible. Requiere de primers estándar para fusiones específicas.

   Desventajas: No aplica para todos los pacientes.

3. **Secuenciación de próxima generación (NGS):**

   Ventajas: Muy sensible. Aplica para casi todos los pacientes. Puede seguir varias clonas o evolución clonal. Solo está aprobado ClonoSEQ. Data para ERM puede ser tomada de sangre periférica.

   Desventajas: Costosa. Demora en el reporte. Requiere de muestra pretratamiento.

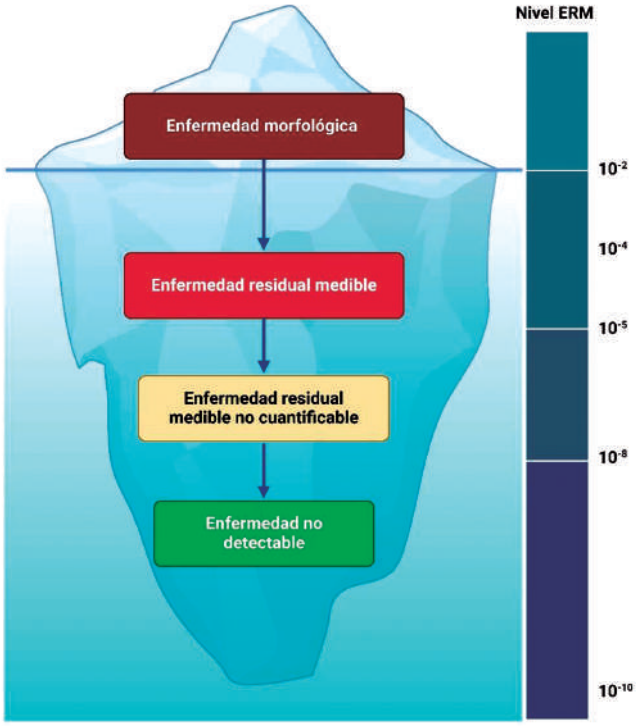


Figura 1. Enfermedad residual medible en leucemia linfoide aguda. Esta figura representa la sensibilidad de la medición de la ERM.

¿Por qué tan importante?

Hasta hace pocos años la clasificación pronóstica se basaba en la edad, el compromiso al sistema nervioso central, la cantidad de leucocitos al diagnóstico y la citogenética. Ahora, estudios de varios años desmienten estos criterios, demostrando que la ERM obtenida posterior a la inducción es el factor pronóstico más fuerte para los desenlaces de SLP y SG **(8,11,12)**.

Un metaanálisis publicado en 2019 se encarga de confirmar la importancia de la enfermedad residual medible negativa, incluyendo 23 estudios en el análisis. Este estudio demuestra una mejora en la supervivencia libre de recaída (SLR) en todos los grupos que obtienen una enfermedad residual medible negativa, a resaltar que los Hazard ratio son más favorables en los subgrupos que obtienen una EMR negativa de forma temprana. En cuanto a trasplante alogénico y el impacto de la medición en un tiempo específico este estudio no muestra una diferencia significativa, enfatizando que no se pueden tomar decisiones sobre este tema al tener pocos estudios que enfatizan en este grupo **(9)**.

Monitorización de la ERM durante la terapia

La quimioterapia convencional para los pacientes con leucemia linfoide aguda dura aproximadamente 12 meses, con un tiempo de mantenimiento de dos años, por lo que definir el tiempo oportuno para la medición de la enfermedad residual medible ha sido una pregunta frecuente, así como hasta cuanto debe realizarse su seguimiento. El grupo de GMALL **(13)** en un análisis de cohortes describe que el tiempo medio de recaída clínica posterior a la detección de una enfermedad residual medible positiva es de cuatro meses, por lo que recomiendan que se realice su análisis por lo menos cada tres meses, para así identificar de forma temprana y definir conductas clínicas que impacten en su pronóstico. La recomendación además es medir la ERM por lo menos por tres años **(14)**. Ya en el

ámbito de la enfermedad en tratamiento activo la recomendación es la medición de la ERM posterior a alcanzar la remisión en la quimioterapia de inducción y luego de cada consolidación. En caso de lograr negativización de la ERM a la inducción se habla de una enfermedad quimiosensible con un pronóstico favorable, pero debe continuarse con el esquema inicialmente propuesto. Para los pacientes que no logren una ERM posterior a 12-16 semanas de tratamiento debe considerarse cambio a terapias indicadas para erradicar la enfermedad residual medible, como lo es el blinatumomab, del cual hablaremos posteriormente.

Enfermedad residual medible y trasplante alogénico

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyético se incida en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoide aguda con un alto riesgo, siendo la enfermedad residual medible positiva post inducción y/o persistente una indicación clara. Algunos estudios han demostrado que lograr una enfermedad residual medible negativa antes del trasplante mejora los desenlaces, siendo aún más significante el lograr una respuesta más profunda **(7)**. Es por esto por lo que las medidas terapéuticas deben enfocarse en lograr una enfermedad residual medible con una sensibilidad de 10^{-4} previo al ingreso al proceso de trasplante. Ahora, en cuanto a la medición de la enfermedad residual medible post trasplante es importante recalcar su impacto pronóstico en caso de ser positiva, con estudios que han mostrado que la detección de enfermedad residual al día +100 tiene una probabilidad de recaída del 80%, frente a un 7% de probabilidad de recaída en pacientes con ERM indetectable **(15)**.

Avances en el tratamiento de la leucemia linfoide aguda

El tratamiento de la leucemia linfoide aguda en primera línea no ha cambiado de forma significativa, basándose en protocolos de quimioterapia convencional que incluyen una fase de inducción y otras de consolidación, siendo la elección del protocolo una decisión basada en la experiencia de cada centro. El tiempo aproximado de tratamiento es de tres años, incluyendo la fase de mantenimiento. Con estos esquemas se logra una SG a cinco años del 70-80% en población adulta menor de 60 años (esto por el uso de esquemas de inspiración pediátrica). En los pacientes mayores la SG no supera el 20% **(16)**.

En los últimos años ha existido un avance notable en terapias dirigidas, logrando en los estudios clínicos mejoría significativa en los desenlaces, los cuales detallaremos más adelante. En la **Figura 2** se exponen las dianas terapéuticas en el linfoblasto y los medicamentos con indicación FDA para el tratamiento dirigido.

Anti CD20

El CD 20 se expresa en 30-50% de los pacientes con leucemia linfoide aguda y esta asociado a un peor pronóstico **(17)**. El rituximab (anticuerpo monoclonal) se convierte entonces en el principal aliado terapéutico en pacientes con expresión de CD20 en combinación con quimioterapia convencional. Un estudio multicéntrico, aleatorizado, publicado en 2016 **(18)** incluye 220 pacientes adultos con diagnóstico de leucemia linfoide aguda CD20 (definida como la expresión en más del 20% de las células problema) y logra demostrar que el uso del rituximab en la inducción mejora la supervivencia libre de evento, sin que exista una diferencia significativa en la SG. En el análisis multivariado los pacientes con mejores desenlaces eran aquellos sin compromiso de sistema nervioso central, un recuento de leucocitos al diagnóstico menor de 30x 10^9/litro y edad mayor a 40 años.

AntiCD 22

Uno de los grandes problemas en los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoide aguda es la decisión sobre el tratamiento en caso de refractariedad o recaída de la enfermedad, pues las opciones terapéuticas hasta hace pocos años no prestaban un beneficio significativo en desenlaces importantes. Por este motivo las investigaciones se centraron en dianas terapéuticas específicas, encontrando en el CD22 una opción tentadora. La glicoproteina

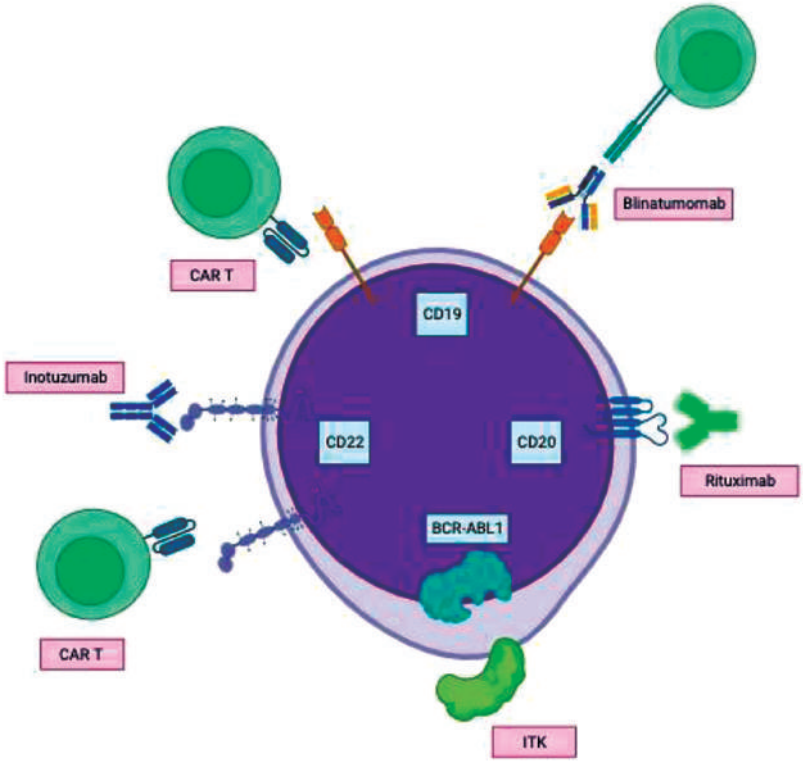


Figura 2. Dianas terapéuticas en Leucemia linfoide aguda.

CD22 se expresa en más del 90% de los blastos linfoides y se caracteriza por no estar unido a la matriz extracelular. El inotuzumab ozogamicina es un anticuerpo monoclonal conjugado a caliceamina, un agente citotóxico. Luego de la unión al CD22 del linfoblasto, el conjugado es rápidamente internalizado y la caliceamina liberada, uniéndose al ADN del linfoblasto y produciendo su apoptosis.

Un estudio fase 3, el INO-VATE ALL **(19)**, publicado en el New England Jornal en 2016, compara el inotuzumab con la quimioterapia estándar en pacientes con leucemia linfoide aguda refractaria o recaída. Los pacientes en el grupo de estudio reciben una dosis de inotuzumab de 1,8mg/m^2 por ciclo, dividido en una dosis de 0,8 mg/m^2 en el día 1 del ciclo y 0,5 mg/m^2 en los días 8 y 15. El primer ciclo es de 21 días, mientras que los ciclos subsecuentes se administran cada 28 días, recibiendo hasta seis (6) ciclos. Si los pacientes logran remisión hematológica completa la dosis correspondiente al día 1 puede disminuirse a 0,5 mg en el estudio. En el análisis del estudio se demuestra que el 80,7% de los pacientes en el grupo de inotuzumab logran remisión hematológica completa o remisión hematológica completa con recuperación hematológica incompleta versus una tasa de respuesta de 29,4% en el grupo control. En otros desenlaces se incluye la profundidad de la respuesta, la cual hemos revisado como un factor pronóstico determinante, aún en el contexto de enfermedad refractaria o en recaída, logrando enfermedad residual medible negativa en un 78,4% de los pacientes que reciben el medicamento de estudio versus 28,1% de los pacientes en el grupo control. En el análisis de subgrupos la carga de la enfermedad o la expresión de CD22 no mostraron diferencia en los resultados, mientras que el ser Ph positivo o la t(4:11) si mostraron menor respuesta. En el análisis por intención a tratar la SLP en el grupo de inotuzumab fue de 5 meses, *vs*. 1,8 meses para el grupo control. La mediana de SG para inotuzumab es de 7,7 meses *vs*. 6,7 meses en el grupo de quimioterapia convencional.

En cuanto a los eventos de seguridad es importante mencionar que, si bien las tasas de neutropenia fe-

bril y citopenias de cualquier tipo fueron menores en el grupo de inotuzumab, la presencia de toxicidad hepática fue común en el grupo que recibió este medicamento, mencionando la elevación de las transaminasas (20% vs. 10% en el grupo control), hiperbilirrubinemia (15% vs. 10%) y reporte de casos de enfermedad veno-oclusiva (VOD, por sus siglas en inglés) en el 11% de los casos vs. 1% en el grupo de quimioterapia convencional, con reportes hasta dos años después de haber recibido el tratamiento. Del grupo de pacientes que fueron llevados a trasplante alogénico posterior a inotuzumab (48 pacientes), diez de ellos presentaron VOD posterior al trasplante, con una media de tiempo de 16 días.

Teniendo en cuenta la toxicidad reportada con este estudio fase 3 los estudios se centraron en la posibilidad de combinar inotuzumab con bajas dosis de quimioterapia para así lograr disminuir la dosis de inotuzumab, buscando con esto que la incidencia de VOD fuera menor. Se tiene como uno de los estudios más representativos el publicado por Jabbour y colaboradores del grupo del MD Anderson Cancer Center en 2021. Este estudio fase 2 incluye pacientes con leucemia linfoide aguda recaída o refractaria Ph negativos, sin comorbilidades de significancia, e inician un protocolo de bajas dosis de quimioterapia (mini HyperCVAD) asociado a inotuzumab el día 3 del ciclo inicialmente, modificado posteriormente a una dosis de 0,6 mg/m^2 el día 2 y 0,3 mg/m2 el día 8 del ciclo 1, seguidos posteriormente de una dosis de 0,3 mg/m^2 los días 2 y 8 de los ciclos 2 al 4. Este protocolo incluye adicionalmente blinatumomab a partir del quinto ciclo, medicamento del cual hablaremos posteriormente. Este estudio mostro una tasa de respuesta del 80%, siendo de estas 57% respuestas completas. En cuanto a la preocupación principal con inotuzumab (incidencia de VOD), este estudio muestra que el adicionar blinatumomab al esquema de manejo disminuye de forma significativa su incidencia (3% en el grupo Mini HyperCVAD + Ino + Blinatumomab vs. 13% en el grupo Mini HyperCVAD + Ino), explicado muy probablemente por la disminución de la dosis del inotuzumab y el distanciamiento de su aplicación al momento del trasplante.

Anticuerpos Biespecíficos (Biespecific T Cell Engager - BiTe)

En la leucemia linfoide aguda la expresión de los diversos *clusters* de diferenciación (CD) en la superficie celular se convirtió en el foco de terapias dirigidas como lo son en este apartado los BiTe, o anticuerpos biespecíficos que permiten la unión de la célula tumoral con el linfocito T, permitiendo la activación de su potencial citotóxico para el tratamiento de la enfermedad, sin que acarree manipulación celular o modificación génica **(20)**. Estas moléculas son constructos con dos dominio de unión: uno específico al antígeno que expresa la célula tumoral y otro al CD3 del linfocito T, como se muestra en la **Figura 3**.

El primer BiTe aprobado fue el blinatumomab, una molécula que se une al CD19 expresado tanto en linfoblastos como en linfocitos B normales y al CD de los linfocitos T. Su alta eficacia y su baja toxicidad llevaron a una rápida probación por la FDA en 2014 y a su posterior aprobación para diversas indicaciones, contando a la fecha aprobación para el tratamiento de leucemia linfoide aguda recaída o refractaria, negativización de la enfermedad residual medible y tratamiento de la LLA Ph(+). También tiene aprobación para tratamiento en niños. Estudios en primera línea están en curso con excelentes resultados, esperando su próxima aprobación.

El estudio pivotal del blinatumomab fue publicado en el New England Journal of Medicine en 2017. El estudio TOWER **(21)** es un estudio fase 3, multicéntrico, aleatorizado en el cual se incluyen pacientes con diagnóstico de leucemia linfoide aguda previamente tratados. Su comparador es quimioterapia convencional. Es importante mencionar que en este estudio se excluyeron pacientes con compromiso del sistema nervioso central, enfermedad extramedular aislada y enfermedad autoinmune previa. También los pacientes en recaída post trasplante alogénico menor o igual a 12 semanas. El esquema de blinatumomab se administraba en ciclos de seis semanas, recibiendo el medicamento de estudio por cuatro semanas continuas a dosis de 9 mcg/día la primera semana del primer ciclo y luego 28 mcg/día de forma continua. El

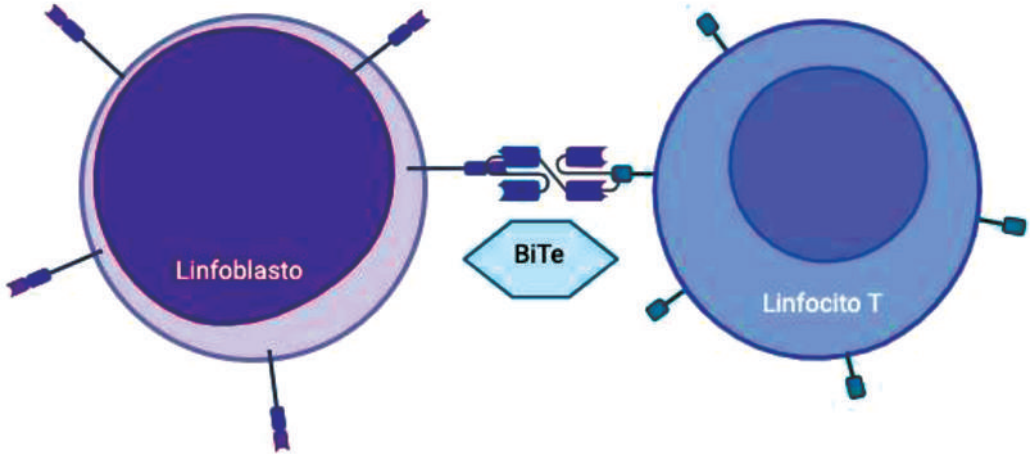


Figura 3. Mecanismo de acción de un anticuerpo biespecífico. Se muestra el constructo (BiTe) en su unión al linfoblasto y al CD3 del linfocito T.

mantenimiento se suministra como infusión de cuatro semanas cada 12 semanas. Adicionalmente los pacientes debían recibir dexametasona previa al inicio de la terapia en caso de alta carga tumoral (definida como más de 50% de blastos) para disminuir la incidencia de síndrome de liberación de citoquinas.

Los resultados de este estudio fueron bastante alentadores, son una mediana de SG de 7,7 meses para el grupo de blinatumomab vs. 4 meses para el grupo de quimioterapia convencional. En el análisis de subgrupos el uso temprano del blinatumomab (primera o segunda recaída) y la baja carga tumoral (menos de 50% de blastos) se asoció a mejor SG. En cuanto a los efectos adversos reportados los más significativos fueron el síndrome de liberación de citoquinas y los neurológicos, siendo estos factores que llevaron a interrumpir el medicamento de estudio. Dado el beneficio claro del blinatumomab este estudio fue detenido y dada la aprobación para pacientes recaídos o refractarios.

El estudio fase 2 BLAST, multicéntrico, es el encargado de la aprobación del blinatumomab para la negativización de la enfermedad residual medible **(22)**. Se incluyen pacientes con ERM $>10^{-3}$ y se suministra el medicamento a dosis de 15 mcg/m²/día en infusión continua por 4 semanas con dos semanas de descanso hasta por cuatro ciclos. El desenlace primario fue la tasa de respuestas completas con ERM negativa, lográndolo en el 88% de los pacientes, correspondiendo el 80% a respuestas obtenidas luego del primer ciclo. No se obtuvo profundización de la respuesta luego del ciclo 3. La SLP fue mayor en los pacientes que obtuvieron una ERM negativa (23,6 *vs*. 5,7 meses). El 67% de los pacientes fueron llevados a trasplante, de los cuales el 49% se mantuvo en remisión en un tiempo de seguimiento de 24 meses. Blinatumomab es la única molécula aprobada para el tratamiento de pacientes con enfermedad residual medible positiva a la fecha.

En cuanto a los pacientes Philadelphia positivos el panorama es más desalentador, siendo las estrategias terapéuticas limitadas. En un estudio fase 2 se incluyen pacientes con LLA Ph(+) recaídos o refractarios a una primera línea, incluido un ITK **(23)**. El 35.6% de los pacientes obtuvieron respuesta hematológica en los dos primeros ciclos de blinatumomab. Se obtuvo ERN negativa en 87,5% de los pacientes. La SLP fue de 6.8 meses y la SG entre los respondedores fue de 23 meses, siendo la media de 7,1 meses. La inclusión de ponatinib en un esquema conjugado con blinatumomab demostró en un estudio publicado en 2021 por el grupo francés **(24)** una mejoría sustancial en las respuestas, obteniendo respuesta completa el 88.5% de los pacientes. Con un seguimiento de 34.4 meses la SLP fue de 15,3 meses y la SG de 20 meses.

En cuanto a la posibilidad de incluir al blinatumomab en la primera línea los estudios son alentadores, logrando buenas respuestas con toxicidad limitada. En el escenario de los pacientes Ph(+) el estudio D ALBA (fase 2 – 2020) los pacientes son tratados con esteroides por siete días previo al inicio de dasatinib **(25)** y luego continuados hasta el día 31 del protocolo. Posterior a un ciclo de inducción de 85 días se inicia una fase de consolidación con blinatumomab de 2 a 5 ciclos. El 98% de los pacientes obtuvieron respuesta completa posterior a la inducción, de los cuales el 29% obtuvo respuesta molecular. Al final del segundo ciclo de blinatumomab el 60% de los pacientes obtuvo respuesta molecular. Con un seguimiento de 40 meses la SG estimada fue de 78% y la SLP del 75%. El grupo del Md Anderson publica en 2023 **(26)** un estudio fase 2 de su experiencia con blinatumomab y ponatinib incluyendo pacientes en primera línea, de los cuales el 87% obtuvo respuesta molecular completa. La SG estimada a 3 años fue del 95%.

Terapia celular

Con el estudio del CD19 como objetivo potencial en los pacientes con leucemia linfoide aguda, la creación de inmunoterapia celular resultó ser bastante atrayente, motivo por el cual inician las investigaciones de las CAR-T. Las células CAR-T con linfocitos T modificados genéticamente para la expresión de un dominio de unión antigénico específico unido a una molécula coestimuladora y al receptor intracelular. Esta CAR-T puede reconocer antígenos no procesados. El diseño de un CAR-T parte de linfocitos T del paciente enfermo, por lo que involucra un proceso de aféresis para la recolección del linfocito T autólogo, producto que luego será llevado para el procesamiento del constructo y luego infundido nuevamente al paciente.

Como ya se revisó previamente, la expresión de CD19 por el linfocito B y, particularmente, por el linfoblasto es una diana ideal, por lo que se desarrolla el primer CAR-T anti CD19, llamado tisagenlecleucel. Los estudios fase ½ fueron realizados en población pediátrica y adulta joven (AYA) con enfermedad recaída o refractaria, logrando en estos pacientes remisión completa en 90% de los participantes y enfermedad residual medible negativa en 88% **(27)**. Un seguimiento a tres años del estudio ELIANA **(28)**, un fase 2 abierto y multicéntrico, confirma la remisión completa del 82% con una duración media de remisión no alcanzada. La SLP fue de 58% a los 24 meses y de 52% a los 36 meses. La SG estimada fue de 63% a 36 meses. Una duda general sobre este tipo de terapias en el tiempo de recuperación de los linfocitos B, la persistencia del CAR-T en el tiempo y los efectos adversos, siendo considerado en este estudio un tiempo de 35.3 meses para la recuperación de los linfocitos B, con probabilidad de permanecer en aplasia de células B por 24 meses del 71%. En cuanto a seguridad los estudios iniciales mostraron efectos adversos severos, incluyendo síndrome de liberación de citoquinas y neurotoxicidad (ICANS, *immune efector cell associated neurotoxicity syndrome)*, los cuales pueden ser fatales y tienen una incidencia del 77-83% para el SLC y del 40-43% para el ICANS. La incidencia de EAs grado ¾ disminuye en el tiempo posterior a la infusión, así como se relaciona alta carga tumoral previa a la infusión del CAR-T **(1)**.

Conclusiones

La leucemia linfoide aguda es una enfermedad compleja y con múltiples dianas terapéuticas que resultan interesantes para la investigación de moléculas que puedan mejorar los desenlaces, si bien no debe desconocerse que los avances en los últimos años han sido determinantes y han cambiado el panorama de una enfermedad con poca probabilidad de supervivencia, por lo menos para los adultos afectados. La aprobación de blinatumomab e inotuzumab ha permitido considerar el cambio del paradigma terapéutico, previamente enfocado en altas dosis de quimioterapia con la toxicidad relacionada a la misma, pensando ahora en primeras líneas libres de quimioterapia convencional o con bajas dosis de esta con una SG muy cercana al 100%, estudios que deberán revisarse con cuidado para trasladarse a la práctica profesional.

La detección y seguimiento de la enfermedad residual medible ha emergido como un factor pronóstico clave, influenciando las decisiones terapéuticas, especialmente en el contexto del trasplante alogénico. La investigación continua en genética y

biología molecular ha permitido una mejor comprensión de la enfermedad, allanando el camino para estrategias terapéuticas más específicas y efectivas. En cuanto a la terapia celular hay varios estudios en curso y seguramente se requerirá mucha investigación al respecto, tratando de disminuir la incidencia de efectos adversos y la probabilidad de recaída previa a la infusión, dad la técnica de fabricación del CAR-T.

Referencias

1. *Richard-Carpentier G, Kantarjian H, Jabbour E. Recent Advances in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Curr Hematol Malig Rep. 2019;14(2):106–18.*
2. *Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet. 2020;395(10230):1146–62.*
3. *Liu YF, Wang BY, Zhang WN, Huang JY, Li BS, Zhang M, et al. Genomic Profiling of Adult and Pediatric B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. EBioMedicine. 2016;8:173–83.*
4. *McNeer JL, Devidas M, Dai Y, Carroll AJ, Heerema NA, Gastier-Foster JM, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation does not improve the poor outcome of children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia: A report from children's oncology group. J Clin Oncol. 2019;37(10):780–9.*
5. *Meyer C, Larghero P, Almeida Lopes B, Burmeister T, Gröger D, Sutton R, et al. The KMT2A recombinome of acute leukemias in 2023. Leukemia. 2023;37(5):988–1005.*
6. *Duffield AS, Mullighan CG, Borowitz MJ. International Consensus Classification of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. Virchows Arch. 2023;482(1):11–26.*
7. *Saygin C, Cannova J, Stock W, Muffly L. Measurable residual disease in acute lymphoblastic leukemia: methods and clinical context in adult patients. Haematologica. 2022;107(12):2783–93.*
8. *Brüggemann M, Raff T, Flohr T, Gökbuget N, Nakao M, Droese J, et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2006;107(3):1116–23.*
9. *Bassan R, Brüggemann M, Radcliffe HS, Hartfield E, Kreuzbauer G, Wetten S. A systematic literature review and metaanalysis of minimal residual disease as a prognostic indicator in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2019;104(10):2028–39.*
10. *Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, Bowman WP, Carroll AJ, Carroll WL, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: A Children's Oncology Group study. Blood. 2008;111(12):5477–85.*
11. *Berry DA, Zhou S, Higley H, Mukundan L, Fu S, Reaman GH, et al. Association of minimal residual disease with clinical outcome in pediatric and adult acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis. JAMA Oncol. 2017;3(7):e170580.*
12. *Brüggemann M, Raff T, Kneba M. Has MRD monitoring superseded other prognostic factors in adult ALL? Blood. 2012;120(23):4470–81.*
13. *Gökbuget N, Hoelzer D, Arnold R, Böhme A, Bartram CR, Freund M, et al. Treatment of Adult ALL according to protocols of the German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL). Hematol Oncol Clin North Am. 2000;14(6):1307–25,ix.*
14. *Stock W, Johnson JL, Stone RM, Kolitz JE, Powell BL, Wetzler M, et al. Dose intensification of daunorubicin and cytarabine during treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: Results of Cancer and Leukemia Group B Study 19802. Cancer. 2013;119(1):90–8.*
15. *Spinelli O, Peruta B, Tosi M, Guerini V, Salvi A, Zanotti MC, et al. Clearance of minimal residual disease after allogeneic stem cell transplantation and the prediction of the clinical outcome of adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2007;92(5):612–8.*
16. *Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, Linet MS, Morton LM. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. Blood. 2012;119(1):34–43.*
17. *Maury S, Huguet F, Leguay T, Lacombe F, Maynadié M, Girard S, et al. Adverse prognostic significance of CD20 expression in adults with Philadelphia chromosome-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2010;95(2):324–8.*
18. *Maury S, Chevret S, Thomas X, Heim D, Leguay T, Huguet F, et al. Rituximab in B-Lineage Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2016;375(11):1044–53.*
19. *Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, Stock W, et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2016;375(8):740–53.*
20. *Einsele H, Borghaei H, Orlowski RZ, Subklewe M, Roboz GJ, Zugmaier G, et al. The BiTE (bispecific T-cell engager) platform: Development and future potential of a targeted immuno-oncology therapy across tumor types. Cancer. 2020;126(14):3192–201.*

21. *Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera J-M, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2017;376(9):836–47.*

22. *Gökbuget N, Dombret H, Bonifacio M, Reichle A, Graux C, Faul C, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2018;131(14):1522–31.*

23. *Martinelli G, Boissel N, Chevallier P, Ottmann O, Gökbuget N, Rambaldi A, et al. Long-term follow-up of blinatumomab in patients with relapsed/refractory Philadelphia chromosome–positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: Final analysis of ALCANTARA study. Eur J Cancer. 2021;146:107–14.*

24. *Couturier MA, Thomas X, Raffoux E, Huguet F, Berthon C, Simand C, et al. Blinatumomab + ponatinib for relap-sed/refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults. Leuk Lymphoma [Internet]. 2021;62(3):620–9. Disponible en: https://doi. org/10.1080/10428194.2020.1844198*

25. *Foà R, Bassan R, Vitale A, Elia L, Piciocchi A, Puzzolo M-C, et al. Dasatinib–Blinatumomab for Ph-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. N Engl J Med. 2020;383(17):1613–23.*

26. *Jabbour, Elias J. Short, Nicholas J. Jain, Nitin. Montalban-Bravo G. Ponatinib and blinatumomab for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a US, single-centre, single-arm, phase 2 trial. Lancet. 2023;10(1):E24–34.*

27. *Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remissions in Leukemia. N Engl J Med. 2014;371(16):1507–17.*

28. *Laetsch TW, Maude SL, Rives S, Hiramatsu H. Three- Year Update of Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed / Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in the ELIANA Trial clinical trial updates abstract. J Clin Oncol. 2023;41(9):1664-1669.*

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Radiómica: ¿Qué es y en dónde estamos?

Radiomics: What is it, and where are we?

Daniel Upegui-Jiménez[1], Miguel Ángel Espinosa Cruz[2], Sara Gómez Milanés[2], María Fernanda Alcántara Martínez[2]

1. Unidad Funcional Asistencial Imágenes Diagnósticas, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia
2. Departamento de Radiología e Imágenes Diagnósticas, Fundación Universitaria Sanitas, Clínica Universitaria Colombia, Bogotá, Colombia

Resumen

La presente es una revisión de la literatura exhaustiva, no sistematizada, que tiene como objetivo familiarizar al lector con el concepto de "radiómica" y su importancia en la radiología oncológica. Se realizó una búsqueda no sistemática de la literatura médica en las principales bases de datos médicas incluyendo PubMed, Web of Science y LILACS con las palabras claves seleccionadas y se escogieron los artículos más relevantes sobre el tema para su discusión y análisis.

Palabras clave: Radiómica; Macrodatos; Inteligencia Artificial.

Abstract

The present work is an exhaustive, unsystematic literature review, which aims to understand the term "radiomics" and its importance in radiology and oncology. We conducted a non-systematic search of medical literature in major medical databases, including PubMed, Web of Science, and LILACS, using selected keywords. The most relevant articles on the subject were chosen for discussion and analysis.

Keywords: Radiomics; Big Data; Artificial Intelligence.

Recibido:
Enero 15, 2024

Aceptado:
Enero 18, 2024

Correspondencia:
dupegui@fctic.org

DOI: 10.56050/01205498.2379

Introducción

El uso tradicional de las imágenes médicas se basa en la evaluación visual y la interpretación del radiólogo mediante descriptores semánticos cualitativos. Sin embargo, la radiómica, se basa en un enfoque de análisis cuantitativo de las imágenes médicas. A pesar del creciente interés y la publicación de numerosos estudios, estos no se han visto reflejados en la práctica clínica diaria y hoy no se vislumbra aun como un objetivo cercano **(1)**.

La primera referencia que se tiene sobre el término "radiómica" es del año 2012, cuando Lambin et al. acuñaron el término **(2)**, desde este momento ha habido un aumento exponencial de literatura científica sobre el tema, hoy tenemos más de 10.000 artículos publicados solo en PubMed. Este aumento en el interés sobre la radiómica se debe a que se propone, como una de las principales soluciones al aumento exagerado de solicitudes de pruebas diagnósticas en radiología; y es que, según datos del Eurostat, la solicitud de pruebas radiológicas viene aumentando de forma desproporcionada en los últimos años y el número de radiólogos no aumenta al mismo ritmo. En Europa desde el año 2000 al 2020 el número de radiólogos aumentó un 62%, mientras que el número de imágenes médicas aumentó un 792%, esto crea la necesidad constante sobre los radiólogos de ser más eficientes y aquí es donde entran los programas de inteligencia artificial (IA) y la radiómica **(3)**. La radiómica es una rama nueva que pertenece a la inteligencia artificial, y es que la IA tiene un gran impacto en el mundo de la radiología, según datos de la FDA el 46% de las aplicaciones o dispositivos de IA que han sido aprobados por esta entidad pertenecen al campo de la radiología, en orden de frecuencia le siguen oncología y cardiología **(4)**.

El concepto de inteligencia artificial fue propuesto por primera vez por John McCarthy en 1946 el cual comprendió que "cada aspecto del aprendizaje o cualquier otra característica de la inteligencia puede, en principio, describirse con tanta precisión que podemos lograr que una máquina lo simule", aunque este concepto es muy general y hoy se intenta resumir IA como aprendizaje automático **(5)**. La IA y la radiómica se propone como una ayuda para la interpretación radiológica del futuro.

Desarrollo y discusión

Definición

La radiómica se basa en la hipótesis de que cualquier imagen en radiología tiene información que refleja la fisiopatología subyacente y está fisiopatología es la que da las diferentes características en imágenes que el radiólogo aprende a interpretar, por lo tanto, si podemos obtener todas las características de la imagen mediante análisis cualitativos y cuantitativos, podemos obtener toda la información de la enfermedad que estemos estudiando **(8)**.

El término radiómica deriva de "radio" radiología y de "Ómica" que se refiere al manejo de gran cantidad de datos que están agrupados como un todo, ómica, es un término que se originó en las disciplinas de la biología molecular para describir la caracterización detallada de moléculas biológicas como el ADN (genómica), el ARN (transcriptómica), las proteínas (proteómica) y los metabolitos (metabolómica). La radiómica se define como una técnica radiológica que utiliza algoritmos de inteligencia artificial para analizar imágenes médicas y extraer grandes cantidades de datos, obteniendo información valiosa para la detección de una patología o el comportamiento de ésta, basada en sus características imagenológicas **(8,12)**. Las imágenes médicas pasan a ser un conjunto de datos que se deben extraer y analizar de forma cuantitativa con ayuda de programas de inteligencia artificial.

Dos conceptos son claves para entender el término de radiómica; primero la extracción masiva de datos de forma sistemática y segundo la necesidad de un programa de inteligencia artificial que nos ayude a ordenar y analizar de forma lógica todos estos datos y poder asociar alguno de estos datos a una variable de interés (detección, diagnóstico, evaluación del pronóstico, la predicción de la respuesta al tratamiento y el seguimiento del estado de la enfermedad).

La radiómica ha tenido un avance importante en el campo de la oncología, aunque no es el único campo donde se puede aplicar. El avance en la oncología viene liderado por el instituto de cáncer de los estados unidos, que ha creado una red de imá-

genes cuantitativas (QIN), debido a que casi todos los pacientes con cáncer se les realiza una imagen médica, esta base de datos está creando una fuente sin precedentes de big data, que va a permitir descubrir variables de correlación entre la imagen y la enfermedad.

Cómo se realiza un proceso en radiómica

Conceptualmente simple la radiómica se compone de los siguientes pasos discretos y cada uno de ellos contiene sus propios desafíos, incluyendo:

1. Obtención de imágenes médicas de alta calidad.
2. Segmentación de la lesión o el tejido a evaluar (forma manual o automática); se puede segmentar toda la lesión o subregiones de interés (hábitats).
3. Extracción masiva de datos de forma sistemática de la lesión o el tejido a evaluar.
4. Análisis de los datos obtenidos, para ordenarlos de una forma lógica que permita asociarlos con una variable de interés médica.

Lastimosamente los protocolos de adquisición y reconstrucción de imágenes médicas varían de una institución a otra. Esto se ha convertido en una de las principales barreras de la radiómica. Estas pequeñas variaciones en los protocolos no son un problema para la interpretación rutinaria de imágenes médicas, pero sí es un problema cuando se intenta extraer una gran cantidad de datos numéricos de una imagen, debido a que cualquier variación en los parámetros de adquisición y reconstrucción de la imagen, va a introducir cambios numéricos que no se deben a efectos biológicos.

Dentro de los trabajos que están en marcha, que intentan superar esta barrera podemos citar el esfuerzo de la red de imágenes cuantitativas creada por el instituto nacional de cáncer de estados unidos (QIN) **(9)**, la alianza de biomarcadores de imágenes cuantitativas (por su sigla en inglés, QIBA) **(10)**, la iniciativa de estandarización de biomarcadores de imágenes cuantitativas para la fenotipificación **(11)**. El segundo paso sería la segmentación. Si queremos realizar una buena segmentación, lo primero, es poder identificar la lesión que queremos analizar, esto es algo que suena simple, pero en realidad es complejo. Lograr identificar la lesión ha sido uno de los principales objetivos de la radiología oncológica. La segmentación es uno de los pasos más críticos de la radiómica, debido a que todos los datos que se van a generar de aquí en adelante se originan a partir de los volúmenes segmentados.

La segmentación se define como el proceso de agrupar partes de una imagen que pertenecen al mismo objeto, es crucial en el desarrollo de flujos de trabajo radiómicos aplicados a imágenes. Se utiliza para definir la región de interés tumoral, ya sea en enfoques bidimensionales o tridimensionales, y se clasifica en métodos manuales, semiautomáticos y automáticos. Los métodos manuales involucran la intervención directa del usuario para delinear la región de interés, lo que puede ser laborioso, pero ofrece control total. Los métodos semiautomáticos combinan algoritmos con intervención del usuario para mejorar la eficiencia, aunque aún pueden ser afectados por la subjetividad. Los métodos automáticos utilizan algoritmos de aprendizaje profundo para la delineación sin intervención humana, pero enfrentan desafíos de generalización y necesitan conjuntos de datos de entrenamiento grandes. La falta de estandarización en métodos manuales, semiautomáticos y automáticos representa un desafío para la fiabilidad de las características radiómicas, destacando la necesidad de flujos de trabajo más robustos y pautas estandarizadas **(27,28)**.

Basados en la idea de que la imagen describe la heterogeneidad de una lesión o tumor, podemos subdividir la lesión en múltiples áreas de interés, que dependen de su celularidad, su vascularización u otras características de interés biológico, ha esto se le ha denominado hábitat. Es decir que podemos tener múltiples ROI o subsegmentos (hábitats) dentro de una misma lesión, para su análisis radiómico.

Una vez identificada y segmentada la lesión, debemos extraer el mayor número de características

radiómicas que nos ayuden a describir la lesión o la estructura a evaluar, en general salen miles de características que describen esa lesión o estructura segmentada. Esta extracción de datos es el alma de la radiómica. Entonces podemos agrupar todas las características de imagen de la radiómica en dos grandes grupos:

1. **Características semánticas:** son aquellas que se usan comúnmente en el lenguaje radiológico para describir las lesiones (tamaño, forma, localización, vascularización, celularidad, necrosis, contenido de lípidos, sangre o agua). Muchas de estas características nacen de los esfuerzos de estandarización en radiología, representados principalmente por los RADS del colegio americano de radiología (ACR), aunque no son los únicos.

2. **Características agnósticas:** estos son descriptores cuantitativos extraídos matemáticamente, en general, no hacen parte del lenguaje radiológico. Estas características se subdividen en tres grupos:

    - **Estadísticos de primer orden:** describen la distribución de valores de vóxeles individuales sin preocuparse por las relaciones espaciales. Se reduce el volumen segmentado, en valores únicos de media, mediana, máximo, mínimo, curtosis de los histogramas generados, valores de intensidad de señal o densidad según su entropía (uniforme o aleatorio) o asimetría.

    - **Estadísticos de segundo orden:** características de textura del volumen segmentado. Busca interrelaciones estadísticas de vóxeles con valores de contraste similares o diferentes. Los análisis de textura me ayudan a detectar la heterogeneidad intratumoral. Hay múltiples métodos para definir y extraer datos de textura, dando como resultado miles de valores.

    - **Orden superior:** se imponen cuadrículas de filtro en la imagen para extraer patrones repetitivos o no repetitivos. Se incluyen análisis fractales, funciones de Minkowski, wavelets y filtros gaussiano o laplaciano.

Hoy en día la mayoría de los estudios en radiómica se centran en encontrar y extraer la mayor cantidad de características agnósticas y esto se ha convertido en un gran reto, debido a que existen múltiples características semánticas y agnósticas para describir una imagen, que al intentar encontrar una correlación entre ellas o con alguna variable de interés, por puro azar podemos encontrar alguna asociación, a esto se le ha denominado sobreajuste. Esto se ha intentado corregir priorizando las características utilizando una matriz de covarianza **(13,14)**. Una vez tenemos grandes conjuntos de datos bien seleccionados y de alta calidad podemos utilizar la minería de datos para encontrar patrones, en este paso debemos utilizar la inteligencia artificial o enfoque estadísticos, dentro de los que destacan las redes neuronales, máquinas de vectores de soporte o redes bayesianas **(8,12,26)**.

Un modelo típico de radiómica utiliza las características extraídas de las imágenes, previamente descritas y las cruza con las características clínicas y paraclínicas buscando encontrar una asociación con alguna variable de interés como benignidad, malignidad o riesgo de recurrencia. La asociación encontrada es lo que se denomina un biomarcador por imagen, por lo tanto, los biomarcadores por imágenes representan características biológicas de condiciones patológicas **(15)**. A pesar de que se sabe que hay una correlación entre el biomarcador encontrado y una característica biológica de la patología estudiada, no se puede saber el mecanismo fisiopatológico subyacente. Lo que buscamos con todo este proceso de radiómica es llegar a descubrir el genotipo a partir de la imagen médica; es decir la imagen médica es un descriptor del fenotipo, de aquí también se origina el término radiogenómica; para esto necesitamos empalmar los datos de la radiómica con los datos del genoma.

La radiogenómica es la relación entre las características radiómicas de la imagen y las características genómicas de la lesión, esto nos permitirá llegar a un diagnóstico preciso con la imagen, predecir el comportamiento de la lesión (datos de supervivencia), si la misma va a responder al tratamiento, o predecir la evolución de un tumor para un paciente dado. El análisis cruzado entre los datos de imágenes radiológicas y datos genéticos nos permi-

tirá tener una validación biológica. Debemos tener claro que el término "radiogenómica" se utiliza también en radioterapia, donde el concepto varía, siendo utilizado para explicar las relaciones entre genómica y radiosensibilidad **(24)**.

Con esto queda claro que todos los datos de radiómica cobran importancia cuando se analizan en conjunto con las variables clínicas del paciente, perfiles genéticos, marcadores séricos o histología, que muchas veces son difíciles de obtener para su análisis. En general todos los análisis radiómicos se utilizan para identificar correlaciones, no causas.

Aplicaciones

Las principales aplicaciones de la radiómica se centran en el campo de la oncología, todos los esfuerzos se han focalizado en dos tareas **(15)**:

1. **Tareas de clasificación:** tumores como benignos o malignos, presencia de metástasis, estadio del tumor.
2. **Tareas de predicción de resultados clínicos de interés (análisis de tiempo transcurrido hasta el evento):** supervivencia, mortalidad o respuesta al tratamiento.

Las características radiómicas pueden reflejar la heterogeneidad temporal y espacial del tumor, basadas en la intensidad, forma, tamaño, volumen y textura, proporcionando información única sobre el fenotipo, que es un determinante clave en el comportamiento biológico del tumor, potencialmente la radiómica podría actuar como una "biopsia virtual" que se puede realizar en múltiples momentos de la enfermedad **(4,5,21,22)**. Los avances en la radiómica en oncología como ya se mencionó, vienen siendo liderado por la red de imagen cuantitativas (QIN) del instituto nacional de cáncer (NCI) de los estados unidos. En el contexto del cáncer de pulmón, la radiómica ha mostrado ser eficaz cuando de identificar neoplasias malignas se trata, además de distinguir entre lesiones benignas y malignas, predecir el riesgo de recurrencia después de la terapia y evaluar de manera no invasiva la respuesta al tratamiento **(20)**.

En el estudio de la glándula mamaria se ha avanzado en los procesos de segmentación y clasificación de lesiones, por ejemplo, un grupo de investigación de la universidad de Maastricht logró crear una herramienta de aprendizaje automático, capaz de detectar, segmentar y clasificar de forma autónoma las lesiones mamarias sobre la base de información obtenida de múltiples mamografías contrastadas, con una precisión que se acerca a la de un radiólogo entrenado **(23)**. Recientemente, se ha venido investigando los potenciales usos de la radiómica en el análisis de las tomografías de tórax por fuera del ámbito oncológico, para estudiar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades intersticiales o calcificación de arterias coronarias **(16,19)**. Esto se ve facilitado debido a que los exámenes de tomografías de tórax son ampliamente solicitados tanto para el diagnóstico como para el seguimiento rutinario de estas enfermedades.

Otro campo interesante de aplicación es en la osteoporosis, este es uno de los trastornos metabólicos más frecuentes en el mundo, con un importante riesgo de fracturas por insuficiencia vertebral. se abre la oportunidad de evaluar la "calidad ósea" a partir de cualquier estudio tomográfico tomado por cualquier otro motivo, sin necesidad de exponer al paciente a más radiación. Con los análisis radiómicos podríamos evaluar la arquitectura, mineralización y recambio óseo con el fin de predecir la resistencia y rigidez vertebral **(17,18)**.

Ventajas

Una ventaja potencial del campo de la radiómica es llegar a una medicina personalizada. al identificar biomarcadores radiómicos que orientan hacia opciones terapéuticas específicas, se podria mejorar la precisión y efectividad de los tratamientos **(25)**. En la detección temprana de patologías, identifica cambios sutiles en las imágenes, y en la investigación clínica, contribuye al desarrollo de nuevos biomarcadores. La eficiencia mejorada en la interpretación de imágenes médicas respalda la transformación de la radiología, ofreciendo un respaldo valioso en la planificación del tratamiento y la evaluación de intervenciones terapéuticas. El estándar actual para evaluar la respuesta tumoral,

basado en los criterios RECIST, tiene limitaciones en la precisión del monitoreo del tratamiento. La radiómica, que implica la extracción computarizada de características cuantitativas de imágenes, muestra promesas en la predicción y seguimiento de la respuesta terapéutica.

Cuando se exponen las ventajas de este nuevo método de evaluación es importante tener en cuenta que, en primer lugar, hace posible una caracterización más detallada y cuantitativa de las lesiones, superando así las limitaciones de la evaluación visual y permite la identificación de patrones sutiles o cambios no evidentes al ojo humano. Esta capacidad de análisis más profundo es especialmente útil en la detección temprana de cambios patológicos y proporciona información pronóstica al evaluar la heterogeneidad y características específicas de las lesiones. Somos seres únicos a pesar de tener enfermedades con características similares, la radiomica promete ayudar a la personalización del tratamiento médico mediante la entrega de información precisa sobre las características de las lesiones. Esta información es crucial para adaptar las estrategias terapéuticas a las necesidades específicas de cada paciente y, a su vez, sirve como herramienta de apoyo en la toma de decisiones clínicas al proporcionar métricas cuantitativas objetivas, mejorando así la precisión diagnóstica y ayudando en la elección de opciones terapéuticas **(25,26)**.

En términos de eficiencia y reproducibilidad, puede mejorar la eficiencia al automatizar ciertos procesos de análisis y, al mismo tiempo, aumentar la reproducibilidad al reducir la influencia de la variabilidad interobservador asociada con la interpretación visual. Este enfoque más objetivo y cuantitativo contribuye a la fiabilidad de los resultados. Además, la radiómica fomenta la investigación y el desarrollo continuo al proporcionar un terreno fértil para la exploración de nuevas herramientas y enfoques. Este impulso innovador contribuye a una comprensión más profunda de las enfermedades y a la mejora constante de las prácticas clínicas. En última instancia, a medida que esta evoluciona, su integración en la práctica clínica puede promover un enfoque más integral y preciso en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades, mejorando así la atención médica global.

Barreras y desventajas

Los desafíos que presenta la radiómica se pueden resumir en cuatro grupos:

1. Fiabilidad o reproducibilidad:
    - Variabilidad en los protocolos de adquisición y reconstrucción de imágenes.
    - Variabilidad en la segmentación y análisis de datos.
    - Variabilidad en la metodología epidemiológica de los estudios radiómicos.
2. Manejo de grandes cantidades de datos.
3. Construcción de bases de datos:
    - Las cuestiones éticas, culturales y administrativas crean dificultades cuando se necesita compartir datos médicos.
4. Desconexión entre el biomarcador radiómico y la fisiopatología subyacente que lo explica.

La falta de estandarización en la adquisición y procesamiento de imágenes genera variabilidad en los resultados, haciendo imposible comparar las conclusiones de diferentes estudios. Sumado a esto, los estudios en radiómica no tienen una guía metodológica estandarizada, es decir, que los biomarcadores que se encuentran sólo son aplicables a la población de la cual se originaron. Los artefactos de movimiento representan un desafío común, y las estrategias de control de movimiento deben preferirse en el preprocesamiento, aunque muchas de las imágenes con artefactos de movimiento serán inutilizables para el análisis radiómico.

La variabilidad en la segmentación ya sea en métodos manuales, semiautomáticos o automáticos es un desafío para la credibilidad de las características radiómicas. La estabilidad de las características radiómicas a menudo se ve comprometida, destacando la necesidad de flujos de trabajo más robustos y pautas estandarizadas para avanzar hacia una integración efectiva de la imagen oncológica en la ciencia de datos biológicos y computacionales para aplicaciones clínicas reales. A pesar de que la radiómica ha mostrado ser efectiva para predecir el

resultado clínico del paciente, mediante la extracción automatizada de características imagenológicas y asociando estas características de imagen con el estado de la enfermedad, todavía no ha logrado ofrecer una explicación de los fundamentos biológicos de esas relaciones observadas.

La mayoría de los estudios en radiómica, se enfocan en encontrar un gran número de características agnósticas y dejan a un lado las características semánticas, centrando la atención en aumentar el poder predictivo y minimizando la comprensión de los hallazgos biológicos. Hoy en día, se encuentran muy pocos estudios en radiómica enfocados en descubrir una relación entre los biomarcadores radiómicos y los aspectos biológicos subyacentes. Este tema es complejo, debido a que se requiere un conocimiento profundo tanto en radiómica como de la patología clínica estudiada. Esta desconexión entre la fisiopatología y la asociación del biomarcador radiómico encontrado, ha limitado enormemente la implementación de los resultados en entornos clínicos del día a día.

El foco de atención se debe centrar en buscar una explicación biológica de los biomarcadores radiómicos para cumplir con las leyes de la causalidad epidemiológica, si no se busca esta causalidad, seguirán siendo solo simples asociaciones que se podrían generar por el azar y que son difíciles de entender para el personal de salud.

Conclusión

Se vislumbra un futuro prometedor para la radiómica, aunque existen desafíos metodológicos sin resolver que generan preocupación. se debe ver como una gran oportunidad de llegar a una medicina de precisión o medicina personalizada. La mejora en el resultado para los pacientes oncológicos requiere enfoques más precisos y personalizados, y la radiómica es una herramienta útil para que los médicos avancen en esa dirección. No obstante, aún queda por determinar en qué medida la radiómica transformará la gestión de los pacientes oncológicos, y esto dependerá de la existencia de evidencia sólida y reproducible construida sobre una base metodológica y científica sólida.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses para la publicación del presente artículo científico.

Referencias

1. *Yip SS, Aerts HJ. Applications and limitations of radiomics. Phys Med Biol. 2016;61(13):R150-66. doi: 10.1088/0031-9155/61/13/R150.*
2. *Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, Carvalho S, van Stiphout RG, Granton P, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. Eur J Cancer. 2012;48(4):441-6. doi: 10.1016/j.ejca.2011.11.036.*
3. *Seram, [Internet]. Los Biomarcadores de Imagen, la Radiómica y la Inteligencia Artificial aumentan la precisión diagnóstica, el diagnóstico precoz y agilizan los procesos radiológicos, según la SERAM. SERAM.[Consultado 21 de enero 2024]. Disponible en: https://seram.es/los-biomarcadores-de-imagen-la-radiomica-y-la-inteligencia-artificiales-aumentan-la-precision-diagnostica-el-diagnostico-precoz-y-agilizan-los-procesos-radiologicos-segun-la-seram/*
4. *Benjamens S, Dhunnoo P, Meskó B. The state of artificial intelligence-based FDA-approved medical devices and algorithms: an online database. NPJ Digit Med. 2020;3:118. doi: 10.1038/s41746-020- 00324-0.*
5. *Langlotz CP, Allen B, Erickson BJ, Kalpathy-Cramer J, Bigelow K, Cook TS, et al. A Roadmap for Foundational Research on Artificial Intelligence in Medical Imaging: From the 2018 NIH/RSNA/ACR/The Academy Workshop. Radiology. 2019;291(3):781-791. doi: 10.1148/radiol.2019190613.*
6. *National Academy of Medicine . Improving Diagnosis in Health Care. Washington, DC: The National Academies Press, 2015.*
7. *Waite S, Scott J, Gale B, Fuchs T, Kolla S, Reede D. Interpretive Error in Radiology. AJR Am J Roentgenol. 2017;208(4):739-749. doi: 10.2214/ AJR.16.16963.*
8. *Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. Radiology. 2016;278(2):563-77. doi: 10.1148/radiol.2015151169.*
9. *Clarke LP, Nordstrom RJ, Zhang H, Tandon P, Zhang Y, Redmond G, Farahani K, Kelloff G, Henderson L, Shankar L, Deye J, Capala J, Jacobs P. The Quantitative Imaging Network: NCI's Historical Perspective and Planned Goals. Transl Oncol. 2014;7(1):1- 4. doi: 10.1593/tlo.13832.*

10. *Buckler AJ, Bresolin L, Dunnick NR, Sullivan DC; Group. A collaborative enterprise for multi-stakeholder participation in the advancement of quantitative imaging. Radiology. 2011;258(3):906-14. doi: 10.1148/radiol.10100799.*

11. *Zwanenburg A, Vallières M, Abdalah MA, Aerts HJWL, Andrearczyk V, Apte A, et al. The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized Quantitative Radiomics for High-Throughput Image-based Phenotyping. Radiology. 2020;295(2):328-338. doi: 10.1148/radiol.2020191145.*

12. *Tomaszewski MR, Gillies RJ. The Biological Meaning of Radiomic Features. Radiology. 2021;298(3):505-516. doi: 10.1148/radiol.2021202553.*

13. *Stanzione A, Cuocolo R, Ugga L, Verde F, Romeo V, Brunetti A, et al. Oncologic Imaging and Radiomics: A Walkthrough Review of Methodological Challenges. Cancers (Basel). 2022;14(19):4871. doi: 10.3390/cancers14194871.*

14. *Fave X, Cook M, Frederick A, Zhang L, Yang J, Fried D, et al. Preliminary investigation into sources of uncertainty in quantitative imaging features. Comput Med Imaging Graph. 2015;44:54-61. doi: 10.1016/j.compmedimag.2015.04.006.*

15. *Shur JD, Doran SJ, Kumar S, Ap Dafydd D, Downey K, O'Connor JPB, et al. Radiomics in Oncology: A Practical Guide. Radiographics. 2021;41(6):1717-1732. doi: 10.1148/rg.2021210037.*

16. *Röhrich S, Hofmanninger J, Prayer F, Müller H, Prosch H, Langs G. Prospects and Challenges of Radiomics by Using Nononcologic Routine Chest CT. Radiol Cardiothorac Imaging. 2020;2(4):e190190. doi: 10.1148/ryct.2020190190.*

17. *Hussein AI, Morgan EF. The effect of intraverte¬bral heterogeneity in microstructure on vertebral strength and failure patterns. Osteoporos Int. 2013;24(3):979-89. doi: 10.1007/s00198-012-2039- 1.*

18. *Valentinitsch A , Trebeschi S , Kaesmacher J. "Detección de osteoporosis oportunista en imágenes de TC multidetector mediante clasificación local de texturas". Osteoporos Int. 2019;30(6):1275–1285.*

19. *Isgum I, Prokop M, Niemeijer M, Viergever MA, van Ginneken B. Automatic coronary calcium scoring in low-dose chest computed tomography. IEEE Trans Med Imaging. 2012;31(12):2322-34. doi: 10.1109/TMI.2012.2216889.*

20. Velcheti V, Alilou M, Khunger M. Changes in computer extracted features of vessel tortuosity on CT scans post-treatment in responders compared to non-responders for non-small cell lung cancer on immunotherapy. J Clin Oncol. 2017;35:11518-11518.

21. *Guo Z, Shu Y, Zhou H, Zhang W, Wang H. Radiogenomics helps to achieve personalized therapy by evaluating patient responses to radiation treatment. Carcinogenesis 2015;36(3):307–317.*

22. *West CM, Barnett GC. Genetics and genomics of radiotherapy toxicity: towards prediction. Genome Med. 2011;3(8):52.*

23. *Beuque MPL, Lobbes MBI, van Wijk Y, Widaatalla Y, Primakov S, Majer M, et al. Combining Deep Learning and Handcrafted Radiomics for Classification of Suspicious Lesions on Contrast-enhanced Mammograms. Radiology. 2023;307(5):e221843. doi: 10.1148/radiol.221843.*

24. *Pinto Dos Santos D, Dietzel M, Baessler B. A decade of radiomics research: are images really data or just patterns in the noise? Eur Radiol. 2021;31(1):1-4. doi: 10.1007/s00330-020-07108-w.*

25. *Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, Peerlings J, de Jong EEC, van Timmeren J, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. Nat Rev Clin Oncol. 2017;14(12):749-762. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.141.*

26. *Leger S, Zwanenburg A, Pilz K, Lohaus F, Linge A, Zöphel K, et al. A comparative study of machine learning methods for time-to-event survival data for radiomics risk modelling. Sci Rep. 2017;7(1):13206. doi: 10.1038/s41598-017-13448-3.*

27. *Mackin D, Fave X, Zhang L, Fried D, Yang J, Taylor B, Rodriguez-Rivera E, Dodge C, Jones AK, Court L. Measuring Computed Tomography Scanner Variability of Radiomics Features. Invest Radiol. 2015;50(11):757-65. doi: 10.1097/RLI.0000000000000180.*

28. *Lu L, Ehmke RC, Schwartz LH, Zhao B. Assessing Agreement between Radiomic Features Computed for Multiple CT Imaging Settings. PLoS One. 2016;11(12):e0166550. doi: 10.1371/journal. pone. 0166550.*

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Estrategias para la prevención de infecciones por microorganismos resistentes en pacientes oncológicos

Strategies for the prevention of resistant microorganisms infections in cancer patients

María José López[1-3], Sandra Juliana Galeano[2,3]

1. Servicio de Infectología, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá D.C, Colombia
2. Vigilancia epidemiológica, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá D.C, Colombia
3. Grupo de investigación GIGA, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá D.C, Colombia

Resumen

La resistencia bacteriana es un problema de salud pública global, a pesar de aplicación y cumplimiento de las recomendaciones de OMS aplicadas a los programas institucionales de control de infecciones, la contención de la resistencia bacteriana continúa siendo un reto y los pacientes vulnerables, como es el caso de los que tienen enfermedades oncológicas, están expuestos a múltiples factores de riesgo para una mayor prevalencia de microorganismos resistentes y una mayor morbimortalidad asociada a infecciones por estos microorganismos. En los últimos años se han aumentado las instituciones donde se hace una búsqueda activa de pacientes con colonización asintomática por bacterias multirresistentes, sin embargo, las intervenciones para su prevención y reducción son limitadas. En esta revisión buscamos hacer una actualización sobre las estrategias en uso y en desarrollo para la prevención de infecciones por bacterias multirresistentes en población oncológica, con especial énfasis en la descolonización de portadores asintomáticos.

Palabras clave: Microbiota; Farmacorresistencia Bacteriana; Neoplasias; Neutropenia.

Recibido:
Enero 15, 2024

Aceptado:
Enero 18, 2024

Correspondencia:
mlopez@fctic.org

DOI: 10.56050/01205498.2380

Abstract

Bacterial resistance is a threat to global public health, and despite the application and compliance of WHO recommendations in institutional infection control programs, the containment of bacterial resistance continues to be a challenge. Vulnerable patients, as is the case of those who have oncological diseases, are exposed to multiple risk factors, so they are prone to a greater prevalence of resistant microorganisms and also have higher morbidity and mortality as a result of infections by these microorganisms. In recent years, the number of institutions that actively screen for patients with asymptomatic colonization by multidrug-resistant bacteria has increased; however, interventions for their prevention and control are scarce. In this review we aim to update on the available strategies and the ones under development for the prevention of infections by multidrug-resistant bacteria in the oncologic population, with special emphasis on the decolonization of asymptomatic carriers.

Keywords: Bacterial Drug Resistance; Microbiota; Neutropenia; Neoplasms.

Introducción

Desde el descubrimiento de la penicilina en 1945 la resistencia bacteriana ha estado presente y en las últimas décadas globalmente se ha visto un aumento progresivo en las bacterias multidrogoresistentes (MDR), definidas como aquellas resistentes a 3 o más grupos de antibióticos. La escasez de medicamentos disponibles para el manejo y la morbimortalidad asociada, ya que se estima que para 2050 la resistencia bacteriana será la causa de aproximadamente 10 millones de muertes, hace que sean una de las amenazas para la salud pública declarada por la OMS y los CDC (*Centers of Disease Control and Prevention*) de EE.UU **(1)**. En este sentido los patógenos considerados de mayor importancia son el *Acinetobacter baumanii* resistente a carbapenémicos, las enterobacterias resistentes a carbapenémicos y productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y la *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos (**Tabla 1**) **(2,3)**. Además, vale la pena resaltar el impacto que tuvo la pandemia por COVID-19 y el respectivo sobreuso de antibióticos, en la epidemiología mundial de la resistencia bacteriana, con tasas de resistencia a carbapenémicos en el ámbito hospitalario en Colombia en *Klebsiella pneumoniae* de hasta el 30 % y en *Pseudomonas aeruginosa* hasta del 40 % **(4,5)**.

Algunos de los factores contribuyentes a la emergencia de la resistencia bacteriana son el uso inadecuado de los antibióticos, pero no únicamente en el ámbito médico o humano, sino también el uso inadecuado veterinario y en la industria agropecuaria (uso de antibióticos en la industria animal y alimentaria) y la presencia de antibióticos en el ambiente **(6)**.

La exposición a antibióticos de amplio espectro, el requerimiento de estancias hospitalarias prolongadas, las intervenciones quirúrgicas de alta complejidad y el uso de dispositivos invasivos, además de la disbiosis asociada a las terapias oncoefectivas **(7)** hace que los pacientes con enfermedades oncológicas estén expuestos a un mayor riesgo de colonización y subsiguiente infección por este grupo de microorganismos, especialmente por bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos **(8)**. Una encuesta realizada en Reino Unido reporta que al 46 % de los oncólogos participantes les

Microorganismo	CDC	OMS
Acinetobacter baumanii resistente a carbapenémicos		
Enterobacteriaceas resistentes a carbapenémicos		
Pseudomonas aeruginosa resistente a carbapenémicos		
Clostridioides difficile		
Candida auris		
Neisseria gonorrhoeae fármaco-resistente (cefalosporinas y fluoroquinolonas)		
Enterococcus faecium resistente a vancomicina		
Staphylococcus aureus resistente a meticilina, VISA, VRSA		
Helicobacter pylori resistente a claritromicina		
Campylobacter spp. Resistente a fluoroquinolonas		
Salmonella spp. (Typhi y no Typhi) resistente a fluoroquinolonas o farmacoresistente		
Streptococcus pneumoniae resistente a penicilina		
Haemophilus influenzae resistente a ampicilina		
Shiguella spp. Resistente a fluoroquinolonas		
Candida spp. Farmacoresistente		
Enterobacteriaceas productoras de BLEE		
Staphylococcus aureus resistente a meticilina (SAMR)		
Tuberculosis farmacoresistente		
Streptococcus grupo A resistente a eritromicina		
Streptococcus grupo B resistente a clindamicina		
Aspergillus fumigatus resistente a azoles		
Mycoplasma genitalium farmacoresistente		
Bordetella pertussis farmacoresistente		

VISA=*Staphylococcus aureus* con resistencia intermedia a vancomicina,
VRSA=*Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina
Rojo: amenazas urgentes o críticas; **Naranja:** amenazas serias o altas; **Amarillo:** amenazas preocupantes o medias; **Verde:** en vigilancia; blanco: no considerados en el informe

Tabla 1. Microorganismos de importancia en salud pública para la búsqueda y desarrollo de nuevos antibióticos (CDC y OMS).

preocupa que la quimioterapia se vea limitada por las infecciones resistentes a antibióticos **(9)**, y no es para menos, teniendo presente que la mortalidad descrita a 30 días en pacientes con infecciones por bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos puede ser tan alta como del 77 % si no se disponen de nuevas moléculas para un tratamiento temprano y adecuado **(10,11)**, independientemente de las comorbilidades presentes. A pesar de que estas cifras de mortalidad han mejorado con la disponibilidad de nuevos antibióticos, el costo y el acceso limitado a estos, adicionalmente al del desa-

rrollo de nuevos mecanismos de resistencia de las bacterias a los mismos, hacen que además de la investigación de nuevas moléculas, la cual ha tenido bastantes barreras (especialmente un bajo retorno de la inversión), el foco deba dirigirse también a la prevención.

Las estrategias definidas para la contención de estos microorganismos contemplan, aunque no se limitan, a fortalecer las estrategias que reducen el riesgo de transmisión cruzada, como la higiene de manos, las precauciones de barrera, la limpieza y desinfección ambiental, la educación al personal de salud, la comunicación efectiva y oportuna con el laboratorio clínico, la implementación de PROA (Programas de Optimización de Antimicrobianos), la vigilancia continua de infecciones por bacterias MDR (con seguimiento de los patrones de resistencia y de las tasas de incidencia), y la detección de portadores asintomáticos y su respectiva descolonización **(12,13)**; y todas estas medidas deben contar con un respaldo y participación administrativa, tanto a nivel gubernamental como institucional, para lograr una implementación y cumplimiento efectivos. Disponer de alternativas para contener y prevenir las infecciones por bacterias MDR es de vital importancia para mejorar la supervivencia y morbilidad en este grupo de pacientes, por lo que haremos una revisión de las estrategias disponibles para su prevención (**Figura 1**).

Tamizajes para la identificación de portadores de bacterias MDR

La decisión de la tamización para la detección de bacterias MDR, depende en su mayoría de la epidemiología local y de los recursos disponibles. En Colombia existen tasas reportadas de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SAMR) adquirido en la comunidad de hasta el 32%, y, como se mencionó previamente de bacilos Gram negativos (BGN) productores de carbapenemasas hasta del 40 %, sin embargo, estas tasas varían entre departamentos, ciudades, instituciones y servicios, y se ven afectadas por el grado de implementación de los programas de prevención y control de infecciones (PCI), los programas de optimización del uso de antimicrobianos (PROA) y la población atendida **(14)**.

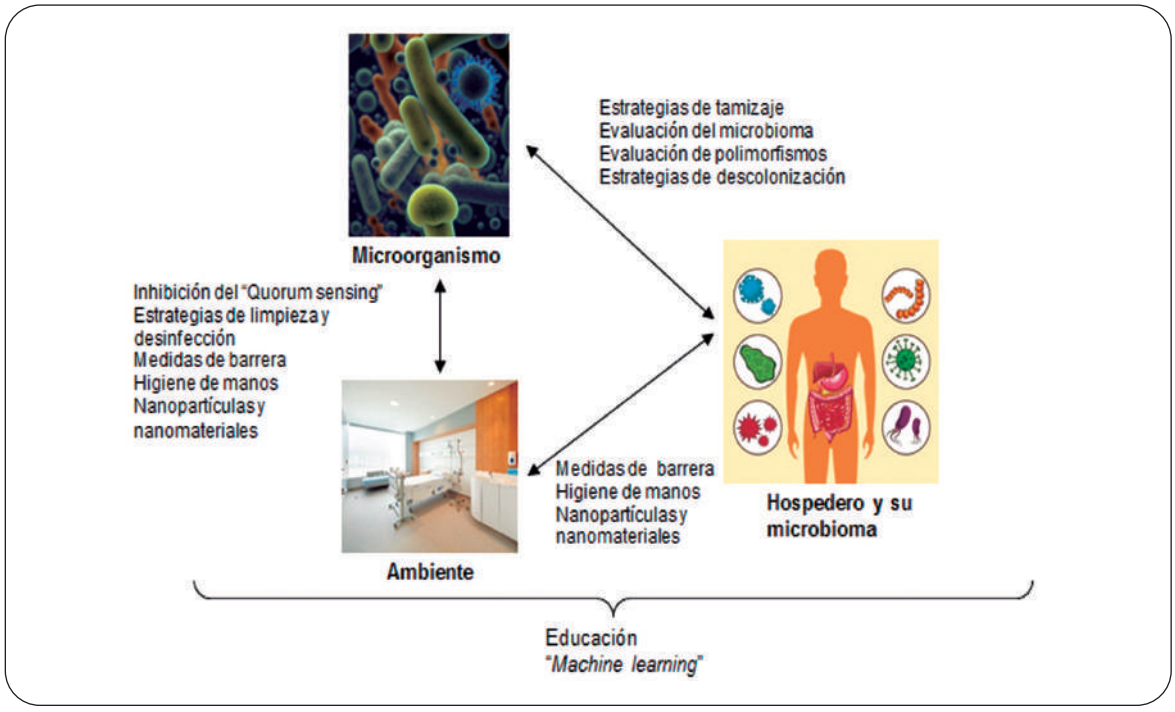


Figura 1. Resumen de las estrategias disponibles y en desarrollo para la prevención de infecciones por microorganismos resistentes en pacientes oncológicos.

El tamizaje para SAMR se realiza a través de hisopado de fosas nasales y piel, ya que estas son las zonas de mayor colonización. Y las pruebas disponibles contemplan métodos fenotípicos mediante cultivos tradicionales con antibiograma automatizado o por discos de difusión, agares cromogénicos específicos y métodos no fenotípicos que emplean la espectrometría de masas o la amplificación de ADN **(15)**.

Los pacientes portadores de BGN productores de carbapenemasas pueden presentar colonización desde el ingreso hospitalario o colonizarse durante la estancia hospitalaria, y el tracto gastrointestinal constituye el principal hábitat para estos microorganismos **(16)**. Las tasas de colonización son variables en cada país, sin embargo, Colombia ha sido incluida dentro de los países endémicos para microorganismos productores de BLEE y carbapenemasas **(17)**, es por esto, que las estrategias de tamización, como la realización de hisopados rectales se vuelven esenciales, especialmente en pacientes de alto riesgo (aquellos que ingresan remitidos de otras instituciones, o con estancias hospitalarias prolongadas o recientes –en los últimos 6 a 12 meses–, o con historia de colonización previa por bacterias MDR, o con exposición a antibióticos reciente, aquellos llevados a procedimientos quirúrgicos, que son portadores de dispositivos invasivos o que están críticamente enfermos).

Se debe tener en cuenta además que los pacientes con cáncer, en especial aquellos que desarrollan mucositis grave, pueden desarrollar bacteriemias por estos microorganismos debido a translocación desde el tracto gastrointestinal, aumentando la morbimortalidad. El tamizaje con hisopado rectal permite la identificación temprana de portadores asintomáticos y por lo tanto la adopción de medidas preventivas adecuadas (como precauciones de barrera), el abordaje terapéutico oportuno (como en el caso de choque séptico por neutropenia febril en pacientes colonizados), además de aportar a la construcción de la epidemiología local y estimar con mayor precisión las tasas de resistencia local **(18-20)**.

Existen métodos microbiológicos para la vigilancia del estado de portador de bacterias multirresistentes basados en cultivo y no basados en cultivo, en los primeros se pueden emplear caldos nutritivos con adición de antibióticos (por ejemplo carbapenémicos) y antifúngicos, donde la turbidez del caldo es leída por nefelometría láser (con un tiempo promedio de reporte de 6 horas), agares tradicionales con discos de carbapenémicos o agares cromogénicos (chromoagares) que consisten en agares con adición de cefalosporinas de tercera generación o carbapenémicos, que permiten la identificación selectiva de especies de microorganismos resistentes (con un tiempo de reporte de 24 a 48 horas), con estas técnicas los resultados deben confirmarse con pruebas de mayor especificidad y que permitan caracterizar con mayor precisión el mecanismo de resistencia presente (subcultivos e identificación por métodos automatizados de las colonias obtenidas y aplicación de carbaNP, inmunocromatografía, MALDI-TOF o el test de doble disco para confirmar la presencia de carbapenemasas) **(16)**. Y existen métodos no basados en cultivo, como la amplificación de ADN a través de PCR multiplex (como los kits de Xpert ®), con kits que permiten detectar diferentes genes de resistencia dependiente de las sondas incluidas (BLEE, AmpC o carbapenemasas, siendo estos últimos los más usados), estas pruebas se procesan directamente de muestras clínicas, sin el requerimiento del aislamiento de colonias en un cultivo (con un tiempo de reporte de 1 hora), y no requiere confirmación, sin embargo tiene como debilidad además del costo, que puede no detectar nuevas variantes circulantes u otros mecanismos de resistencia no incluidos en el kit. Para cualquiera de los métodos aplicados es necesario que el hisopo contenga materia fecal para asegurar un adecuado rendimiento de la prueba **(21)**. La tamización efectiva requiere de una estrategia clara, con indicaciones precisas que deben ser determinadas por cada institución, con métodos de laboratorio definidos, entrenamiento y educación al personal y evaluación continua de los resultados, y la elección del método de tamización dependerá de los recursos técnicos y económicos disponibles en cada institución.

Evaluación del microbioma

El microbioma es definido como el conjunto de microorganismos (hongos, bacterias, virus y pro-

tozoos, con sus respectivos metabolitos, elementos genéticos móviles y material genético), que existen en un ambiente particular; en este caso nos referimos al cuerpo humano, con sus diferentes sistemas. Este conjunto de microorganismos es dinámico y cambia en respuesta a múltiples factores, y se ha evidenciado la importancia que tiene el microbioma en el desarrollo, la evolución o la respuesta a la terapia de diferentes condiciones patológicas (como la enfermedad de Crohn o la esclerosis múltiple), incluida la respuesta a los protocolos de quimioterapia y el desarrollo de enfermedad de injerto contra hospedero en receptores de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos **(22)**; y hay estudios que muestran que la pérdida de la diversidad del microbioma del tracto gastrointestinal previo al inicio de los esquemas de acondicionamiento para trasplante de progenitores hematopoyéticos o el inicio de quimioterapia, aumenta el riesgo de bacteriemia durante la neutropenia **(23)**. Se ha evidenciado además que la exposición a antibióticos, incluso tratamientos cortos o antibióticos inadvertidamente presentes en los alimentos, pueden generar cambios en la composición del microbioma y la acumulación de genes de resistencia antibiótica (denominado el *resistoma*) **(24)**.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto se podría proponer una evaluación del microbioma previa al inicio de esquemas de quimioterapia de alta intensidad para clasificar a los pacientes de mayor riesgo, pero para hacer esta evaluación debemos disponer de dicho tamizaje en un tiempo de reporte adecuado (actualmente las técnicas de metagenómica para evaluación del microbioma basadas en 16s pueden tener un tiempo de reporte de 3 a 6 semanas) y además disponer de estrategias para restaurar el microbioma, algunas de las cuales revisaremos más adelante, para lograr intervenir y mitigar el riesgo.

Evaluación de polimorfismos de riesgo

Por otro lado, es importante tener presente que a pesar de que un grupo de pacientes se expongan a la misma situación, en este caso a bacterias MDR, hay factores intrínsecos del hospedero que pueden influir en el riesgo de desarrollar una infección, por ejemplo: ciertas mutaciones en la proteína ligadora de lipopolisacarido que aumentan el riesgo de bacteriemia y mortalidad por bacilos Gram negativos **(25)**, polimorfismos en la BPI (proteína bactericida-incrementadora de la permeabilidad) o mutaciones de la MBL2 (lectina ligadora de manosa) que se asocian con mayor riesgo de infección **(26,27)**; hay estudios que sugieren que polimorfismos en el TLR4 (*Toll Like Receptor 4*) o en las interleuquinas (IL) 1β o 10 podrían cambiar la susceptibilidad a infecciones por bacilos Gram negativos, sin embargo, la evidencia no ha sido consistente. Aun así, podríamos sugerir que tener más datos sobre marcadores genéticos que permitan predecir desenlaces clínicos y establecer poblaciones de alto riesgo de complicaciones infecciosas, permitiría evaluarlos al momento del diagnóstico oncológico para poder implementar una vigilancia más estrecha en estos grupos de riesgo. Este abordaje hace parte del futuro de lo que se podría definir como medicina personalizada.

Estrategias de descolonización para SAMR

La descolonización por SAMR ha demostrado un impacto en la disminución de infecciones hasta en un 30% **(28)**. Los protocolos disponibles para descolonización son efectivos aproximadamente en un 75 % e incluyen la aplicación de un antiséptico tópico (principalmente mupirocina nasal dos veces al día en cada fosa nasal por 5 días), acompañado de baños con clorhexidina por 5 a 14 días, adicionar antibióticos sistémicos está recomendado únicamente en el caso del tratamiento de infecciones activas, no para descolonización en portadores asintomáticos **(29)**.

Las recomendaciones de descolonización de SAMR, ya sea dirigida (a portadores confirmados por la realización de tamizaje) o universal (a toda la población en riesgo, sin realizar tamizaje), depende de la prevalencia local y del escenario de riesgo, la evidencia es mayor para pacientes que serán llevados procedimientos quirúrgicos de alto riesgo, (como procedimientos ortopédicos con

colocación de implantes, procedimientos de neurocirugía o cardiovasculares), pacientes con infecciones recurrentes de piel o tejidos blandos (en este escenario se sugiere considerar la descolonización de los convivientes), o pacientes en Unidades de Cuidado Intensivo (UCI) con alta prevalencia de infecciones por MRSA, en portadores de dispositivos médicos y catéteres centrales (especialmente si la prevalencia institucional de infecciones asociadas a dispositivos es alta), pacientes en terapia de reemplazo renal y en el escenario de brotes **(30)**.

Estrategias de descolonización para EVR y BGN MDR

Antibióticos endoluminales y baños con clorhexidina

Para *Enterococcus* resistente a vancomicina (EVR) y las enterobacterias productoras de carbapenemasas, actualmente no se tiene un protocolo definido y avalado de descolonización, debido a que la evidencia es insuficiente. Los estudios con antibióticos orales de acción endoluminal (como colistina o gentamicina) no han demostrado una descolonización efectiva sostenida en el tiempo, y se han asociado al aumento de cepas resistentes a los antibióticos usados para descolonizar **(31)**.

Con respecto a los baños con clorhexidina en este escenario, los estudios son controversiales y la mayoría solo contemplan pacientes en UCI. Algunos de estos han logrado demostrar una disminución en la colonización de hasta el 13%, y una reducción en las infecciones asociadas a la atención en UCI. Sin embargo, estudios realizados en otras poblaciones, como en pacientes de unidades de trasplante de médula ósea, no mostraron impacto en la reducción de infecciones **(31-33)**. Por lo tanto, la recomendación se puede mantener en pacientes de la UCI, mas no extrapolar a otros escenarios con la evidencia disponible hasta el momento.

Terapia con microbiota fecal

Una de las estrategias más prometedoras en la prevención de infecciones por bacterias MDR es el trasplante de materia fecal. Esta técnica implica la transferencia de microbiota fecal de un donante sano al paciente, con el objetivo de restaurar la flora intestinal normal y desplazar a las bacterias MDR. La eficacia reportada hasta el momento es del 37,5 al 87,5 % **(34)**.

La terapia con microbiota fecal plantea retos, como la selección de los donantes, el control de calidad de las muestras, y la seguridad de los procedimientos, dado el riesgo de transmitir enteropatógenos, por lo que se deben establecer protocolos rigurosos para abordar estos aspectos. Y, teniendo en cuenta la inmunosupresión de los pacientes con cáncer, a pesar de que hay algunos ensayos clínicos en curso diseñados para evaluar la eficacia y seguridad del TMF en pacientes oncológicos, específicamente en receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos, además de evaluar efectos relacionados con la respuesta a la inmunoterapia asociada con el microbioma **(35-37)**, y que se espera aporten información sobre la seguridad de esta intervención en este grupo de pacientes, por el momento está contraindicada en pacientes con recuentos de neutrófilos menores a 500 cel/mL **(38)**. Y, a pesar de que los estudios disponibles hasta el momento se caracterizan por una gran heterogeneidad en las características de la materia fecal, la dosis, la forma de almacenamiento y administración **(34)**, ya existen dos marcas registradas (Rebyota ® y Vowst ®) de cápsulas con microbiota fecal de donantes sanos, con aprobación de la FDA para la prevención de infecciones recurrentes por *Clostridioides difficile* en mayores de 18 años, y se espera que con los estudios en curso y la evidencia acumulada, más adelante las indicaciones se amplíen a la descolonización de pacientes portadores de bacterias MDR, con un mayor control de calidad, que mejore la seguridad y permita la estandarización de la terapia.

Prebióticos, probióticos y simbióticos

Los prebióticos (por ejemplo la inulina, lactulosa, glucosa-fructosa) consisten en compuestos no digeribles que son fermentados selectivamente por microorganismos comensales, produciendo ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y otras sustancias

que promueven la diversidad del microbioma expandiendo los microorganismos comensales y disminuyendo los patógenos (de forma indirecta), además de fortalecer la función de barrera de la mucosa intestinal y disminuir la inflamación local mediada por células T. Se considera una intervención segura, ya que sus efectos adversos se limitan a la presencia de flatulencia y cambio en la consistencia de las deposiciones y estos se pueden controlar reduciendo la dosis, sin embargo, el efecto que tienen en el microbioma y la colonización por bacterias MDR aún se encuentra en estudio, especialmente el efecto de la inulina y el KB109 **(39)**.

Por otro lado los probióticos (por ejemplo *Bifidocaterium, Lactobacillus, Saccharomyces boulardii*), los cuales consisten en microorganismos vivos (bacterias y hongos), los cuales también producen AGCC generando los mismos efectos de fortalecimiento de la barrera mucosa intestinal y la disminución en la inflamación local, y además generan una competición por el espacio y los nutrientes con microorganismos patógenos y producen compuestos antimicrobianos propios, generando también un efecto directo sobre el microbioma. Los principales problemas de esta terapia son el potencial desarrollo de infección por el microorganismo administrado, aunque con una prevalencia menor al 1 %, y la potencial contaminación de los productos usados con otros microorganismos, además de la falta de estandarización en la dosis, lo que limita su recomendación, especialmente en pacientes neutropénicos.

Unos pocos estudios hasta el momento han mostrado algunos efectos benéficos, especialmente de *Lactobacillus rhamnosus* en pacientes colonizados por enterobacterias productoras de BLEE y *Enterococcus* resistente a vancomicina y hay otros estudios en curso para evaluar su efecto en enterobacterias resistentes a carbapenémicos, sin embargo, no hay una recomendación sobre su uso en población de riesgo, especialmente por la falta de estandarización en la dosis y forma y frecuencia de administración **(39-41)**. Los simbióticos son la combinación de prebióticos con probióticos, lo que genera los efectos indirectos y directos descritos sobre el microbioma intestinal, sin embargo, tienen pocos estudios y estos no han mostrado un impacto a favor de su uso, por lo que no hay recomendaciones al respecto hasta el momento.

Fagos

Los bacteriófagos o fagos son virus que infectan exclusivamente bacterias y se caracterizan por una alta especificidad hacia la bacteria hospedero. A pesar de que su desarrollo ha sido principalmente para el tratamiento de infecciones refractarias al manejo convencional, se podrían dirigir selectivamente a bacterias MDR para lograr la descolonización sin impactar el microbioma. Sin embargo, los estudios son insuficientes, la dosis y vía de administración no es clara y su alta especificidad (ya que se diseñan para "atacar" cepas bacterianas específicas) son limitaciones para su uso, además del desconocimiento actual de las condiciones para su efectividad en el tracto gastrointestinal **(42)**.

Por otro lado, la implementación de este tipo de terapias requerirá contar con vigilancia de la potencial resistencia a los fagos y la posibilidad de que estos pudieran transferir genes no deseados, además de evaluar el impacto que generen en el microbioma del receptor. Además, se debe desarrollar una normativa y regulaciones para su producción y uso.

Péptidos antibacterianos

Los péptidos antibacterianos son pequeñas secuencias de aminoácidos producidos naturalmente por seres vivos (bacterias, levaduras, plantas) o sintetizados en el laboratorio, que tienen la capacidad de inhibir ciertas bacterias, produciendo un efecto bactericida a nivel micromolecular e inhibiendo la producción de biopelículas **(43)**. Un ejemplo de estas sustancias serían las microcinas-sideróforos (Mcc), que son producidas por enterobacterias patógenas para desplazar la flora autóctona con un mecanismo de "caballo de Troya" y así colonizar el espacio. El uso de estas sustancias se ve limitado por su labilidad, ya que son rápidamente degradadas por enzimas proteolíticas, pero ya hay modelos animales donde se administran cepas de *Escherichia coli* genéticamente modificadas con plásmidos que codifican MccI47, y se observa

una importante reducción en la colonización del tracto gastrointestinal por *Klebsiella pneumoniae* KPC **(44)**. Faltan más estudios sobre el potencial de las microcinas y otros péptidos bacterianos para modular el microbioma, además de mejorar la viabilidad de su manufactura y estabilidad.

CRISPR-Cas

La edición genética mediada por CRISPR-Cas (*Clustered Regularly Interspersed Short Palindromic Repeats—CRISPR associated protein*) se ha propuesto como una potencial herramienta para remover los genes de mecanismos de resistencia bacteriana en especies bacterianas seleccionadas, e incluso hay algunos estudios preclínicos evaluando la posibilidad de usar fagos para el transporte del sistema CRISPR-Cas al sitio de acción deseado. Sin embargo, la técnica está en fases muy tempranas de desarrollo y faltan datos sobre la distribución al sitio blanco, especialmente al tracto gastrointestinal, y su alta especificidad al igual que en el caso de los fagos es una limitante **(45)(42)**.

Inmunoterapia

Cualquier intervención que busque estimular o alterar el sistema inmunológico se considera inmunoterapia, y, a pesar de que en el campo de las infecciones se ha volcado al tratamiento (por ejemplo anticuerpos monoclonales específicos, inmunidad adoptiva o inmunoregulación para cambiar la severidad de las infecciones o la respuesta a las mismas), también tiene papel en la prevención, principalmente por medio de la vacunación. Las vacunas disponibles actualmente para infecciones virales y bacterianas, tienen un efecto directo en la prevalencia de microorganismos resistentes (por ejemplo *Streptococcus pneumoniae* resistente a ceftriaxona cuya prevalencia se ve directamente afectada por las tasas de vacunación para neumococo) o indirecto, por la reducción en la exposición a antibióticos, tanto por uso inadecuado como por la reducción de sobreinfecciones bacterianas, disminuyendo por lo tanto la presión de selección de mecanismos de resistencia (por ejemplo la vacuna para influenza, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*). Es importante además el papel de inmunidad de rebaño con su efecto poblacional y la duración a largo plazo del efecto, resaltando por otro lado la baja probabilidad del desarrollo de resistencia a la vacunación, ya que el surgimiento de mutantes o serotipos de escape se debe principalmente a un descenso de las tasas de cobertura de vacunación o a cambios epidemiológicos por un aumento de los serotipos no incluidos en las vacunas, como el caso del serotipo 19A de neumococo, estas características hacen que sea una de las herramientas más eficaces para el control de la resistencia bacteriana **(46)**.

Por otro lado, se han investigado blancos potenciales para el desarrollo de vacunas para microorganismos con alta virulencia y potencial de desarrollo de resistencia, como *Pseudomonas aeruginosa* (usando antígenos como los flagelos, exopolisacarido de alginato, proteinas de la membrana externa -OprF y OprI), *Staphylococcus aureus* (dirigidas al polisacarido 5, IsdB -*Iron regulated surface determinant protein B*-, SpA o leucocidina), *Klebsiella pneumoniae* (dirigidas al polisacarido capsular O, vesiculas de membrana externa), *Escherichia coli* (dirigidas al antígeno O, FimH) y *Neisseria gonorrhoeae* (protección cruzada con la vacuna para meningococo serogrupo B, o usando como antígenos los pilis o PorA) **(47)**.

Aunque hasta el momento los resultados de estos ensayos, excepto por el caso de *Klebsiella pneumoniae* no han sido exitosos o se encuentran en fases tempranas de desarrollo, se espera que con los avances en el campo de la vacunación, como la vacunología reversa (desarrollo de vacunas a partir de la información genómica -que da luz sobre antígenos potenciales- de los microorganismos), la vacunología estructural (la caracterización estructural y funcional de antígenos y anticuerpos y su relación, para determinar antígenos inmunogénicos y anticuerpos monoclonales protectores), las vacunas usando GMMA –módulos generalizados de antígenos de membrana– como plataforma (hiperproducción de vesículas en la membrana externa y reducción en la reactigenicidad del lipopolisacarido, generados por la modificación genética de bacilos Gram negativos, han demostrado facilidad y bajo costo en la producción, además de seguri-

dad e inmunogenicidad en el uso clínico, especialmente en estudios con *Shiguella sonnei* **(48)**), la bioconjugación (la generación *in vivo* en células bacterianas de glicoconjugados, que no son más que la unión covalente de una proteína –preservando sus componentes antigénicos– con múltiples polisacáridos, siendo capaces de estimular una respuesta dependiente de linfocitos T, con mayor inmunogenicidad y capacidad de generar memoria inmunológica) y la disponibilidad de nuevos adyuvantes (como AS01, AS03, As04 o agonistas de TLRs, o el uso de nanomateriales como adyuvantes), en un futuro haya disponibilidad de vacunas que ayuden en la lucha contra la resistencia bacteriana **(47)**.

Estrategias vigentes y transversales

Programas de optimización del uso de antimicrobianos (PROA)

Los PROA o Programas de "*Antimicrobial stewardwhip*" continuarán siendo una de las principales estrategias para contener la resistencia antibiótica, ya que el uso adecuado, prudente y oportuno de los antibióticos ha demostrado una reducción en la presión de selección de mecanismos de resistencia, y en este sentido hay estudios que demuestran la utilidad del desescalonamiento de la terapia antibiótica, las estrategias de acortamiento de la duración y de suspensión oportuna en este grupo de pacientes de alto riesgo, en la reducción de las infecciones por microorganismos resistentes, demostrando además ser una intervención segura, sin impacto en la mortalidad **(49-52)**.

Cabe mencionar entre las estrategias de optimización del uso de antimicrobianos el papel de la profilaxis antibiótica en pacientes con neutropenia profunda, ya que históricamente se ha dado el beneficio de la profilaxis con fluoroquinolonas para disminuir los episodios de neutropenia febril, bacteriemia en neutropenia, sepsis y la mortalidad asociada a estas complicaciones **(53)**. Esta medida tiene a su favor el menor uso de antibióticos en este grupo de pacientes al disminuir los episodios de neutropenia febril, sin embargo, es cada vez más frecuente la asociación de esta práctica con el surgimiento de bacterias multirresistentes **(54)**, la mayor incidencia de colitis por *Clostridioides difficile*, las alteraciones del microbioma con los efectos ya mencionados y el efecto inicialmente descrito sobre la mortalidad se perdió dada la alta prevalencia de la resistencia a quinolonas en enterobacterias, y el aumento de infecciones por bacterias MDR en pacientes que reciben profilaxis **(55)**. Por lo que en nuestra opinión el riesgo de la profilaxis con fluoroquinolonas en este momento sobrepasa los beneficios, y propendemos por reemplazarla por una fuerte vigilancia de los episodios de neutropenia febril, con protocolos institucionales que aseguren el inicio oportuno de antibióticos de acuerdo al estadio clínico, la colonización previa y la epidemiología local, con un rápido desescalamiento o suspensión de acuerdo a la evolución clínica, y la documentación o no de un foco infeccioso o de aislamientos microbiológicos.

Higiene de manos, limpieza y desinfección y medidas de barrera

El control de microorganismos MDR requiere de estrategias multimodales, las acciones básicas de control de infecciones como la higiene de manos, las medidas de barrera (aislamientos) y la limpieza y desinfección ambiental son elementos clave para evitar la diseminación por transmisión cruzada en el ámbito hospitalario.

Diferentes estudios han demostrado que las manos de los trabajadores de salud son un vehículo de transporte de microorganismos, incluyendo bacterias MDR **(20)**, esto favorece la colonización, tanto de pacientes, como de los trabajadores de la salud, en los que se ha demostrado una colonización de hasta el 50% por estos microorganismos **(56)**. Es por esto que se debe favorecer la higiene de manos y promover el cumplimiento de acuerdo con la estrategia multimodal de la OMS o la guía adoptada en cada institución. El incumplimiento de esta medida puede impactar directamente en la eficacia del resto de las medidas que se adopten.

Al igual que las manos, las superficies hospitalarias, incluídos los equipos biomédicos, se contaminan con microorganismos MDR. El SAMR es el microorganismos más frecuentemente aislado en las superficies hospitalarias, con reportes hasta del 79% de contaminación **(57)**, sin embargo no es el único microorganismo, y las superficies cumplen un papel fundamental en la transmisión cruzada de BGN MDR y otros microorganismos. Es por esto que un cumplimiento mayor al 80 % en los procesos de limpieza y desinfección hospitalaria favorecen la reducción de las tasas de infecciones por microorganismos MDR **(58)**. Es indiscutible la relación entre la desinfección ambiental y la reducción de la carga microbiológica de la superficies y el impacto en la colonización de los pacientes **(59)**.

La implementación de medidas de barrera (o precauciones de aislamiento de contacto) está sustentada principalmente por las experiencias en brotes, sin embargo, su eficacia no ha podido demostrarse en especial en presencia de endemia. Algunos estudios han podio concluir que el retiro de las precauciones por contacto no tiene un impacto en la colonización e infecciones por enterobacterias productoras de BLEE y, por el contrario, generan un impacto negativo en la salud psicológica del paciente y sus familiares, aumento de los eventos adversos y disminución hasta del 50% del contacto con los profesionales de la salud **(60)**. Al igual que la higiene de manos y la limpieza y desinfección de áreas hospitalarias, las precauciones de contacto son una medida recomendada por guías internacionales y nacionales para la contención de los microorganismos MDR, aunque cada vez surgen más inquietudes sobre su real impacto, por lo que se requiere evaluar si esta medida es requerida, y hasta tener más estudios al respecto continúa siendo recomendada con el objetivo de disminuir la transmisión cruzada de microorganismos MDR.

La información actual no permite establecer el peso que tiene cada una de las estrategias descritas, ya que usualmente se aplican en conjunto, pero se puede observar una sinergia entre cada una de ellas en la contención efectiva de estos microorganismos.

Educar y capacitar al personal de salud

Todas las estrategias mencionadas deben ir de la mano de programas de formación continua, con el objetivo de mantener al personal médico y paramédico actualizado sobre las estrategias de prevención y manejo de microorganismos MDR y la actualización continua de las tendencias epidemiológicas locales de resistencia a los antibióticos, para asegurar la sensibilización del personal con el problema y lograr un adecuado cumplimiento de los protocolos que cada institución adopte. Además se debe hacer énfasis en la importancia del trabajo multidisciplinario, con especialistas en infectología y control de infecciones como parte del equipo **(49,61,62)**.

Identificación oportuna

La identificación oportuna no solo de la presencia de bacterias MDR, sino en general de los microorganismos causantes de la infección sospechada, es una de las piezas fundamentales para un adecuado PROA, ya que permite dirigir el manejo antibiótico y desescalar tempranamente a antibióticos de menor espectro cuando es posible, para así disminuir la presión de selección de bacterias resistentes.

La comunicación fluida con el laboratorio de microbiología es fundamental, así como la disponibilidad de nuevas herramientas para el diagnóstico microbiológico rápido, como la disponibilidad de PCR multiplex (de diversas marcas y con plataformas para distintas muestras de interés clínico) para el diagnóstico microbiológico y detección de genes de resistencia, el acceso a MALDI-TOF (*Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time of Flight*) para acelerar la identificación microbiológica, o las pruebas de inmunocromatografía (sencillas de realizar y de bajo costo) para la detección y caracterización de mecanismos dde resistencia (como las distintas carbapenemasas de interés epidemiológico). Y no menos importante es la disponibilidad de personal entrenado en microbiología clínica, con la posibilidad de sembrar muestras y procesar coloraciones de Gram las 24 horas del día, los 7 días de la semana, e idealmente reportar los

resultados en tiempo real a los médicos tratantes para tomar decisiones clínicas oportunamente.

Es por esto que el "*Diagnostic stewardship*" que no es más que la aplicación de la prueba diagnóstica correcta, en el momento correcto, al paciente correcto y con una interpretación correcta y oportuna, permite optimizar las herramientas diagnósticas disponibles en el abordaje del paciente para lograr impactar favorablemente en los desenlaces clínicos y en la reducción de la generación de resistencia bacteriana.

El ejemplo perfecto de este abordaje es la implementación de técnicas de diagnóstico basadas en biología molecular (como el panel de sepsis BCID2 Biofire ® de Biomérieux para hemocultivos positivos), donde se puede acelerar el tiempo de diagnóstico de un microorganismo resistente a carbapenémicos, lo que permite instaurar medidas de aislamiento de barrera y dirigir el manejo antibiótico, o por el contrario descartar la presencia de microorganismos portadores de genes de resistencia prevalentes, permitiendo desescalar más tempranamente, comparado con las técnicas de cultivo tradicional, el manejo antibiótico de amplio espectro iniciado empíricamente. Estas intervenciones deben ir de la mano de un equipo de PROA para optimizar la oportunidad y pertinencia de las intervenciones **(63)**.

Machine learning

El desarrollo de *Machine learning* para enfrentar la emergencia de resistencia bacteriana tiene múltiples aplicaciones que están en continuo desarrollo, y van desde la predicción del riesgo de infecciones por bacterias MDR, la integración de la historia clínica electrónica con el laboratorio clínico, para optimizar las herramientas de PROA con alarmas y retroalimentación al equipo tratante en tiempo real, hasta el análisis de patrones en MALDI-TOF o en integración con secuenciación genética para predecir mecanismos de resistencia bacteriana. Es un campo en continuo desarrollo, del que seguramente en un futuro tendremos más herramientas para mejorar e integrar el PROA y los programas de *Dagnostic stewardship* en tiempo real **(64)**.

Otras estrategias en desarrollo

Inhibición del "Quorum sensing"

El *quorum sensing* se ha descrito como la forma de comunicación entre las células bacterianas, generando la acumulación de autoinductores, que son moléculas de señalización extracelular difundibles, de esta forma las colonias bacterianas pueden percibir, responder y coordinar el comportamiento a estímulos ambientales alterando su expresión génica.

El desarrollo de terapias que tengan como objetivo inhibir estas vías de señalización y "comunicación" bacteriana, podrían tener efecto en la producción de factores de virulencia bacterianos (como la producción de toxinas), en la formación de biopelículas y además de ser capaces de reducir la presión de selección de mecanismos de resistencia al bloquear la transducción de señales, pero falta más investigación al respecto, especialmente en la seguridad de alterar estas vías de señalización **(65)**.

Nanopartículas y nanomateriales antibacterianos

Gracias a la investigación en nanotecnología se han desarrollado nanopartículas, las cuales consisten en partículas de diferentes formas (esféricas, cilíndricas o cónicas) cuyas dimensiones no superan los 100 nm de diámetro, y nanomateriales, los cuales se caracterizan porque por lo menos una de sus dimensiones no supera los 100 nm de diámetro). Estas partículas y materiales pueden ser inorgánicas (basadas en metal, basadas en óxido de metal, basadas en carbono y otras) u orgánicas (principalmente quitosano) **(66,67)**.

Tanto las nanopartículas como los nanomateriales se han empezado a utilizar en el campo biomédico; ya que interactúan con las membranas celulares y pueden enlentecer o inhibir el crecimiento de microorganismos, mediante daño mecánico de las membranas (especialmente en microorganismos Gram negativos), liberación de iones (como los de plata) o especies reactivas de oxígeno, o incluso pueden alterar la expresión proteica (como

las nanopartículas de magnesio -MgONP-, cobre -CuONP- o titanio -TiO_2NP-) incluyendo la síntesis de proteínas de adhesión, las cuales son necesarias para la formación de biopelículas.

La aplicación de estos materiales se ha planteado para el uso en elementos de protección personal, lo cual tendría implicaciones en la reducción de la transmisión cruzada de microorganismos en el ámbito hospitalario; en dispositivos médicos, con el efecto en las infecciones asociadas a dispositivos (como sondas, catéteres, prótesis e implantes), en apósitos y vendajes para el manejo de heridas o incluso se podrían utilizar en superficies hospitalarias. A pesar de que aún falta investigación al respecto, especialmente sobre su producción y su biocompatibilidad y por ende su seguridad en el uso clínico, es una de las intervenciones en desarrollo más prometedoras para la prevención de infecciones asociadas a la atención en salud en general.

Conclusiones

La prevención de infecciones por bacterias MDR es un reto, y en el grupo de pacientes oncológicos es más urgente encontrar intervenciones efectivas. El tamizaje con hisopado rectal se ha establecido como una herramienta esencial para la detección temprana de portadores asintomáticos, sin embargo, faltan estrategias de mayor efectividad para realizar la descolonización y restablecer el microbioma *sano*. Los avances recientes, como la terapia con microbiota fecal, las nanopartículas antibacterianas, los avances en vacunación y las estrategias de descolonización con fagos, CRISPR-Cas o péptidos antibacterianos, son prometedoras pero están en etapas muy tempranas de su desarrollo. Por lo que el tamizaje de portadores asintomáticos de bacterias MDR y la adecuada implementación de estrategias de *Diagnostic stewardship,* PROA, higiene de manos, limpieza y desinfección y medidas de precaución continúan siendo las principales herramientas para contener este problema y lograr así mejorar la calidad de vida y las tasas de supervivencia de este grupo de pacientes vulnerables. Evaluar el impacto individual de cada una de las estrategias mencionadas es un reto por lo que su aplicación es y será en paquetes, para un problema tan complejo no hay una única solución y se deben combinar todas las estrategias para obtener mejores resultados.

La vigilancia constante de la resistencia local y la implementación de programas multidisciplinarios, y la educación continua al personal en salud, además del enfoque *One health* que asegure la aplicación de estas estrategias por fuera del ámbito intrahospitalario y las lleve al ambulatorio, agropecuario y ambiental, son fundamentales para lograr éxito a futuro en la contención de la resistencia bacteriana.

Referencias

1. *Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet Lond Engl. 2022;399(10325):629-55.*
2. *WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed [Internet]. [Consultado 6 de noviembre de 2023]. Disponible en: https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed*
3. *Centers for Disease Control and Prevention (U.S.). Antibiotic resistance threats in the United States, 2019 [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention (U.S.); 2019 nov [Consultado 23 de octubre de 2023]. Disponible en: https://stacks.cdc.gov/view/ cdc/82532*
4. *COVID-19: U.S. Impact on Antimicrobial Resistance, Special Report 2022 [Internet]. National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases; 2022 jun [Consultado 2 de noviembre de 2023]. Disponible en: https://stacks.cdc.gov/view/cdc/117915*
5. *INS [Internet]. [Consultado 13 de noviembre de 2023]. Disponible en: https://www.ins.gov.co/BibliotecaDigital/ informe-de-resistencia-antimicrobiana-en-infecciones-asociadas-a-dispositivos-iad-colombia-2022.pdf*
6. *Giacomini E, Perrone V, Alessandrini D, Paoli D, Nappi C, Degli Esposti L. Evidence of Antibiotic Resistance from Population-Based Studies: A Narrative Review. Infect Drug Resist. 2021;14:849-58.*
7. *Oh B, Boyle F, Pavlakis N, Clarke S, Guminski A, Eade T, et al. Emerging Evidence of the Gut Microbiome in Chemotherapy: A Clinical Review. Front Oncol. 2021;11:706331.*
8. *Righi E, Peri AM, Harris PNA, Wailan AM, Liborio M, Lane SW, et al. Global prevalence of carbapenem resistance in neutropenic patients and association*

with mortality and carbapenem use: systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2017;72(3):668-77.

9. *Longitude-Prize-Report_EFFECTIVENESS-OF-CANCER-TREATMENTS-THREATENED-BY-RISING-ANTIBIOTIC-RESISTANCE_FINAL-2-1.pdf [Internet]. [Consultado 23 de octubre de 2023]. Disponible en: https://amr.longitudeprize.org/wp-content/uploads/sites/74/2021/04/Longitude-Prize-Report_EFFECTIVENESS-OF-CANCER-TREATMENTS-THREATENED-BY-RISING-ANTIBIOTIC-RESISTANCE_FINAL-2-1.pdf*
10. *Trecarichi EM, Giuliano G, Cattaneo C, Ballanti S, Criscuolo M, Candoni A, et al. Bloodstream infections due to Gram-negative bacteria in patients with hematologic malignancies: updated epidemiology and risk factors for multidrug-resistant strains in an Italian perspective survey. Int J Antimicrob Agents. 2023;61(6):106806.*
11. *Garcia-Vidal C, Cardozo-Espinola C, Puerta-Alcalde P, Marco F, Tellez A, Agüero D, et al. Risk factors for mortality in patients with acute leukemia and bloodstream infections in the era of multiresistance. De Socio GV, editor. PLOS ONE. 2018;13(6):e0199531.*
12. *Wong VWY, Huang Y, Wei WI, Wong SYS, Kwok KO. Approaches to multidrug-resistant organism prevention and control in long-term care facilities for older people: a systematic review and meta-analysis. Antimicrob Resist Infect Control. 2022;11(1):7.*
13. *Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE) Control and Prevention Toolkit [Internet]. [Consultado 4 de noviembre de 2023]. Disponible en: https://www. ahrq.gov/hai/patient-safety-resources/cre-toolkit/index.html*
14. *Cortes JA, Gómez CA, Cuervo SI, Leal AL. Implicaciones en Salud Pública de Staphylococcus aureus Meticilino Resistente Adquirido en la Comunidad en Bogotá, Colombia. Rev Salud Pública. 2007;9(3):448-54.*
15. *Lee AS, de Lencastre H, Garau J, Kluytmans J, Malhotra-Kumar S, Peschel A, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Nat Rev Dis Primer.2018;4(1):1-23.*
16. *Oteo J, Bou G, Chaves F, Oliver A. Métodos microbiológicos para la vigilancia del estado de portador de bacterias multirresistentes. Enfermedades Infecc Microbiol Clínica. 2017;35(10):667- 75.*
17. *Rada AM, Hernández-Gómez C, Restrepo E, Villegas MV. Distribución y caracterización molecular de betalactamasas en bacterias Gram negativas en Colombia, 2001-2016. Biomédica. 2019;39:199-220.*
18. *Richter SS, Marchaim D. Screening for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: Who, When, and How? Virulence. 2016;8(4):417-26.*
19. *Kumar A, Mohapatra S, Bakhshi S, Mahapatra M, Sreenivas V, Das BK, et al. Rectal Carriage of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: A Menace to Highly Vulnerable Patients. J Glob Infect Dis. 2018;10(4):218-21.*
20. *Mills JP, Marchaim D. Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria: Infection Prevention and Control Update. Infect Dis Clin. 2021;35(4):969-94.*
21. *Cortés JA, Leal AL, Muñetón-López G, Bravo-Ojeda JS, Nócua-Báez LC, Avila V, et al. Clinical practice guideline for screening of patients at risk of colonization by carbapenemase-producing Enterobacterales and the treatment of infections caused by these bacteria. Rev Fac Med. 2021;69(3):e90140.*
22. *Simms-Waldrip TR, Sunkersett G, Coughlin LA, Savani MR, Arana C, Kim J, et al. Antibiotic-Induced Depletion of Anti-inflammatory Clostridia Is Associated with the Development of Graft-versus-Host Disease in Pediatric Stem Cell Transplantation Patients. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23(5):820-9.*
23. *Montassier E, Al-Ghalith GA, Ward T, Corvec S, Gastinne T, Potel G, et al. Pretreatment gut microbiome predicts chemotherapy-related bloodstream infection. Genome Med. diciembre de 2016;8(1):49.*
24. *Modi SR, Collins JJ, Relman DA. Antibiotics and the gut microbiota. J Clin Invest. 2014;124(10):4212-8.*
25. *Chien JW, Boeckh MJ, Hansen JA, Clark JG. Lipopolysaccharide binding protein promoter variants influence the risk for Gram-negative bacteremia and mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood. 2008;111(4):2462-9.*
26. *Mullighan CG, Heatley S, Doherty K, Szabo F, Grigg A, Hughes TP, et al. Mannose-binding lectin gene polymorphisms are associated with major infection following allogeneic hemopoietic stem cell transplantation. Blood. 2002;99(10):3524-9.*
27. *Guinan EC, Palmer CD, Mancuso CJ, Brennan L, Stoler-Barak L, Kalish LA, et al. Identification of single nucleotide polymorphisms in hematopoietic cell transplant patients affecting early recognition of, and response to, endotoxin. Innate Immun. 2014;20(7):697-711.*
28. *Huang SS, Singh R, McKinnell JA, Park S, Gombosev A, Eells SJ, et al. Decolonization to Reduce Postdischarge Infection Risk among MRSA Carriers. N Engl J Med. 2019;380(7):638-50.*
29. *Ammerlaan HSM, Kluytmans JAJW, Wertheim HFL, Nouwen JL, Bonten MJM. Eradication of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Carriage: A Systematic Review. Clin Infect Dis. 2009;48(7):922-30.*
30. *Strategies to Prevent S. aureus BSIs in Acute Care Facilities | CDC [Internet]. 2023 [Consultado 12 de no¬viembre de 2023]. Disponible en: https://www.cdc. gov/hai/prevent/staph-prevention-strategies.html*

31. *Tacconelli E, Mazzaferri F, de Smet AM, Bragantini D, Eggimann P, Huttner BD, et al. ESCMID-EUCIC clinical guidelines on decolonization of multidrug-resistant Gram-negative bacteria carriers. Clin Microbiol Infect. 2019;25(7):807-17.*

32. *Huang W, Qiao F, Cai L, Zong Z, Zhang W. Effect of daily chlorhexidine bathing on reducing infections caused by multidrug-resistant organisms in intensive care unit patients: A semiexperimental study with parallel controls. J Evid-Based Med. 2023;16(1):32-8.*

33. *Gall E, Long A, Hall KK. Chlorhexidine Bathing Strategies for Multidrug-Resistant Organisms: A Summary of Recent Evidence. J Patient Saf. septiembre de 2020;16(3):S16.*

34. *Saha S, Tariq R, Tosh PK, Pardi DS, Khanna S. Faecal microbiota transplantation for eradicating carriage of multidrug-resistant organisms: a systematic review. Clin Microbiol Infect. 2019;25(8):958-63.*

35. *Shogbesan O, Poudel DR, Victor S, Jehangir A, Fadahunsi O, Shogbesan G, et al. A Systematic Review of the Efficacy and Safety of Fecal Microbiota Transplant for Clostridium difficile Infection in Immunocompromised Patients. Can J Gastroenterol Hepatol. 2018;2018:1394379.*

36. *Masonic Cancer Center, University of Minnesota. A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial of Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Acute Myeloid Leukemia and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Recipients [Internet]. clinicaltrials.gov; 2023 sep [Consultado 31 de diciembre 2022]. Report No.: NCT03678493. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03678493*

37. *Malard F, Vekhoff A, Lapusan S, Isnard F, D'incan-Corda E, Rey J, et al. Gut microbiota diversity after autologous fecal microbiota transfer in acute myeloid leukemia patients. Nat Commun. 2021;12(1):3084.*

38. *Bilinski J, Grzesiowski P, Sorensen N, Madry K, Muszynski J, Robak K, et al. Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Blood Disorders Inhibits Gut Colonization With Antibiotic-Resistant Bacteria: Results of a Prospective, Single-Center Study. Clin Infect Dis. 1 de agosto de 2017;65(3):364-70.*

39. *Newman AM, Arshad M. The Role of Probiotics, Prebiotics and Synbiotics in Combating Multidrug- Resistant Organisms. Clin Ther. 2020;42(9):1637-48.*

40. *Wei D, Heus P, van de Wetering FT, van Tienhoven G, Verleye L, Scholten RJ. Probiotics for the prevention or treatment of chemotherapy or radiotherapy related diarrhoea in people with cancer. Cochrane Database Syst Rev. 31 de agosto de 2018;2018(8):CD008831.*

41. *Redman MG, Ward EJ, Phillips RS. The efficacy and safety of probiotics in people with cancer: a systematic review. Ann Oncol. 2014;25(10):1919-29.*

42. *Roson-Calero N, Ballesté-Delpierre C, Fernández J, Vila J. Insights on Current Strategies to Decolonize the Gut from Multidrug-Resistant Bacteria: Pros and Cons. Antibiotics.2023;12(6):1074.*

43. *Sannathimmappa MB, Nambiar V, Aravindakshan R. Antibiotics at the crossroads – Do we have any therapeutic alternatives to control the emergence and spread of antimicrobial resistance? J Educ Health Promot. 2021;10:438.*

44. *Mortzfeld BM, Palmer JD, Bhattarai SK, Dupre HL, Mercado-Lubio R, Silby MW, et al. Microcin MccI47 selectively inhibits enteric bacteria and reduces carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae colonization in vivo when administered via an engineered live biotherapeutic. Gut Microbes. 14(1):2127633.*

45. *Nath A, Bhattacharjee R, Nandi A, Sinha A, Kar S, Manoharan N, et al. Phage delivered CRISPR-Cas system to combat multidrug-resistant pathogens in gut microbiome. Biomed Pharmacother. 2022;151:113122.*

46. *Micoli F, Bagnoli F, Rappuoli R, Serruto D. The role of vaccines in combatting antimicrobial resistance. Nat Rev Microbiol. 2021;19(5):287-302.*

47. *Qadri H, Shah AH, Alkhanani M, Almilaibary A, Mir MA. Immunotherapies against human bacterial and fungal infectious diseases: A review. Front Me. 2023;10:1135541.*

48. *Mancini F, Micoli F, Necchi F, Pizza M, Berlanda Scorza F, Rossi O. GMMA-Based Vaccines: The Known and The Unknown. Front Immunol. 2021;12:715393.*

49. *Rello J, Sarda C, Mokart D, Arvaniti K, Akova M, Tabah A, et al. Antimicrobial Stewardship in Hematological Patients at the intensive care unit: a global cross-sectional survey from the Nine-i Investigators Network. Eur J Clin Microbiol Infect Dis.2020;39(2):385-92.*

50. *Contejean A, Abbara S, Chentouh R, Alviset S, Grignano E, Gastli N, et al. Antimicrobial stewardship in high-risk febrile neutropenia patients. Antimicrob Resist Infect Control. 2022;11(1):52.*

51. *Le Clech L, Talarmin JP, Couturier MA, Ianotto JC, Nicol C, Le Calloch R, et al. Early discontinuation of empirical antibacterial therapy in febrile neutropenia: the ANTIBIOSTOP study. Infect Dis. 2018;50(7):539-49.*

52. *Aguilar-Guisado M, Espigado I, Martín-Peña A, Gudiol C, Royo-Cebrecos C, Falantes J, et al. Optimisation of empirical antimicrobial therapy in patients with haematological malignancies and febrile neutropenia (How Long study): an open-label, randomised, controlled phase 4 trial. Lancet Haematol. 2017;4(12):e573-83.*

53. *Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Vidal L, Lawrie TA, Wetering MD van de, et al. Antibiotic prophylaxis for*

bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. Cochrane Database Syst Rev. 2012;18(1):CD004386.

54. *Hakki M, Humphries RM, Hemarajata P, Tallman GB, Shields RK, Mettus RT, et al. Fluoroquinolone Prophylaxis Selects for Meropenem-nonsusceptible Pseudomonas aeruginosa in Patients With Hematologic Malignancies and Hematopoietic Cell Transplant Recipients. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2019;68(12):2045-52.*

55. *Mikulska M, Averbuch D, Tissot F, Cordonnier C, Akova M, Calandra T, et al. Fluoroquinolone prophylaxis in haematological cancer patients with neutropenia: ECIL critical appraisal of previous guidelines. J Infect. 2018;76(1):20-37.*

56. *McKinnell JA, Miller LG, Singh RD, Gussin G, Kleinman K, Mendez J, et al. High Prevalence of Multidrug-Resistant Organism Colonization in 28 Nursing Homes: An "Iceberg Effect". J Am Med Dir Assoc. 2020;21(12):1937-1943.e2.*

57. *Worku T, Derseh D, Kumalo A. Bacterial Profile and Antimicrobial Susceptibility Pattern of the Isolates from Stethoscope, Thermometer, and Inanimate Surfaces of Mizan-Tepi University Teaching Hospital, Southwest Ethiopia. Int J Microbiol. 2018;2018:e9824251.*

58. *Roshanali R. Hidden Truth Uncovered: Compromised Environmental Cleaning Practices of Housekeeping Lead to Increased Hospital Acquired Infections in Lower Middle-Income Country. Am J Infect Control. 2022;50(7):S10.*

59. *Peters A, Schmid MN, Parneix P, Lebowitz D, de Kraker M, Sauser J, et al. Impact of environmental hygiene interventions on healthcare-associated infections and patient colonization: a systematic review. Antimicrob Resist Infect Control. 2022;11(1):38.*

60. *Larrosa MN, Almirante B. Isolation strategy for controlling the spread of multidrug-resistant organisms: Is this still an essential option in hospitals? Enfermedades Infecc Microbiol Clínica. 2021;39(9):425-8.*

61. *Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, Angelis GD, Falcone M, Frank U, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. Clin Microbiol Infect. 2014;20:1-55.*

62. *Verlinden A, Mikulska M, Knelange NS, Averbuch D, Styczynski J. Current antimicrobial practice in febrile neutropenia across Europe and Asia: the EBMT Infectious Disease Working Party survey. Bone Marrow Transplant. agosto de 2020;55(8):1588-94.*

63. *Curren EJ, Lutgring JD, Kabbani S, Diekema DJ, Gitterman S, Lautenbach E, et al. Advancing Diagnostic Stewardship for Healthcare-Associated Infections, Antibiotic Resistance, and Sepsis. Clin Infect Dis. 2022;74(4):723-8.*

64. *Anahtar M, Yang JH, Kanjilal S. Applications of Machine Learning to the Problem of Antimicrobial Resistance: an Emerging Model for Translational Research. Journal of Clinical Microbiology. 2021;59(7):e01260-20.*

65. *Haque S, Yadav DK, Bisht SC, Yadav N, Singh V, Dubey KK, et al. Quorum sensing pathways in Gram-positive and -negative bacteria: potential of their interruption in abating drug resistance. J Chemother. 2019;31(4):161-87.*

66. *Sahoo J, Sarkhel S, Mukherjee N, Jaiswal A. Nanomaterial-Based Antimicrobial Coating for Biomedical Implants: New Age Solution for Biofilm-Associated Infections. ACS Omega. 2022;7(50):45962-80.*

67. *Laganà A, Visalli G, Corpina F, Ferlazzo M, Pietro AD, Facciolà A. Antibacterial activity of nanoparticles and nanomaterials: a possible weapon in the fight against healthcare-associated infections. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2023;27(8):3645-3663.*

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Atención de soporte y cuidados paliativos en el manejo integral del enfermo oncológico

Supportive and palliative care in the comprehensive management of cancer patients

Carlos Rodríguez[1,2], Laura Luengas[1], Melissa Reyes Rueda[1,2]

1. Unidad funcional Dolor y Cuidados Paliativos, Centro de Tratamiento e Investigación sobre el Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.
2. Grupo de Investigación GIGA, CTIC/Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

Resumen

En la historia natural de los pacientes con cáncer infortunadamente un alto porcentaje de enfermos son diagnosticados en estadios avanzados y a pesar de que las nuevas tecnologías han mejorado la supervivencia global, estas personas presentan múltiples problemas clínicos físicos, emocionales, sociales y espirituales relacionados con la enfermedad y/o sus tratamientos que requieren atención. Por lo cual el modelo de atención oncológica desarrolla el concepto de soporte oncológico que se articula con los cuidados paliativos, cubriendo la atención del enfermo desde el diagnóstico hasta la curación o hasta la progresión, muerte y duelo. Presentamos los modelos de soporte oncológico y cuidados paliativos desarrollado a nivel internacional y la propuesta para su desarrollo a nivel nacional.

Palabras clave: Cuidados Paliativos Tempranos; Eficacia de Cuidados Paliativos; Control de Síntomas; Costos de Cuidado; Calidad de Cuidado; Cuidados de Soporte.

Abstract

The natural history of cancer patients involves, unfortunately, a high percentage of sick people obtaining their diagnosis at advanced stages. Even though new technologies have improved overall survival, those patients require attention for multiple clinical, emotional, social, and spiritual problems related to the disease and its management. Therefore, the oncologic care model develops the concept of oncologic support that articulates

Recibido:
Enero 15, 2024

Aceptado:
Enero 18, 2024

Correspondencia:
crodriguez@fctic.org

DOI: 10.56050/01205498.2381

with palliative care, covering patient care from diagnosis to cure or until progression, death, and grief. We present the oncologic support and palliative care model and the approach for its national development.

Keywords: Early Palliative Care; Palliative Care Efficacy; Symptom Control; Care Costs; Quality of Care; Supportive Care.

Introducción

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel global. En el 2021 se presentaron aproximadamente 20 millones de nuevos casos y 10 millones de muertes relacionadas con el cáncer. En las próximas décadas se espera un aumento de los casos anuales a 22 millones de los cuales más del 60% se producirán en África, Asia, América Central y Sudamérica. Estas regiones representan el 70% de las muertes por cáncer en el mundo **(1)**. En Colombia entre 2019 a 2020 se reportaron 416.289 casos nuevos de cáncer, de los cuales un 95% se consideraron invasivos. La mediana de edad fue de 71 años, el 51,6% eran mujeres y 48,4 % hombres y se registraron 33.600 muertes por esta causa en la cuenta de alto costo del Ministerio de Salud y Protección Social **(2)**. En niños, representa menos del 3% de los casos nuevos de tumores malignos, sin embargo, tiene altas tasas de mortalidad por enfermedades hematológicas como la Leucemia Linfoide Aguda **(3)**.

Se describen tres factores que han contribuido al aumento del cáncer en el mundo y en nuestro país: la transición demográfica que enfrenta a poblaciones con un porcentaje cada vez más alto de personas mayores de 60 años, el desarrollo de la medicina y las mejoras en las condiciones de vida que han conducido al control de muchas enfermedades infecciosas que antes eran consideradas mortales y finalmente a el aumento creciente de algunas formas de neoplasias, relacionadas con industrialización y hábitos de vida tales como el tabaquismo, el sedentarismo y los malos hábitos alimenticios **(4,5)**.

El cáncer tiene un gran impacto en cada una de las dimensiones del ser humano, no solo compromete el nivel físico, sino que compromete el desarrollo de la persona en todas sus dimensiones: física, emocional, social, laboral, familiar, espiritual, estética, funcional, cognitiva y ética entre otras. Es por ello por lo que amerita un abordaje integral que trate a la persona enferma como un todo, que reconozca el impacto de la enfermedad en cada una de sus dimensiones, que identifiquen esas necesidades y así mismo se puedan intervenir de manera oportuna. Adicionalmente es claro que la presencia de estas necesidades y los múltiples síntomas físicos y psicosociales no son exclusivos del paciente en fase terminal, sino que dichas manifestaciones aparecen en cualquier momento durante la historia natural de la enfermedad. Si se parte de la necesidad de brindar una atención integral al paciente con cáncer se hace necesario contar con una amplia gama de cuidados médicos de soporte desde el diagnóstico y a lo largo de todo el proceso evolutivo del diagnóstico y tratamiento del cáncer, enfatizando los recursos empleados y su intensidad en función de las necesidades requeridas con especial énfasis en la fase avanzada y al final de la vida.

Históricamente el desarrollo de los grupos de soporte oncológico, se originaron en las intervenciones de enfermeras en pacientes oncológicos al final de la vida, en estas primeras aproximaciones los objetivos de estos grupos de soporte se centraban en establecer una buena y continua relación con la familia y cuidadores: facilitar fortalezas, permitir al paciente según sea necesario el control del dolor y otros síntomas, ayudar a centrarse en la vida, preservar la propia integridad y el reconocimiento de la muerte como un proceso natural. Sin embargo, con el tiempo este enfoque se ha ampliado para trascender a cada uno de los actores de la atención del paciente comenzando por el médico tratante de la patología **(6)**. Actualmente se considera fundamental la capacidad de respuesta y adaptación

de los pacientes a su enfermedad, la cual depende de los factores psicosociales y de los cuidados de apoyo o soporte que recibieron durante todo el transcurso de esta, asociándose con una reacción positiva a su enfermedad y que incluso se relaciona con aumento en las tasas de supervivencia **(7,8)**.

Definición de soporte oncológico

Soporte oncológico (SO) se define como el conjunto de intervenciones o actividades que se desarrollan de manera interdisciplinaria con el objeto de brindar un cuidado integral, activo y continuo de los pacientes con cáncer y sus familias, desde el mismo momento del diagnóstico y a lo largo de toda su enfermedad **(3)**. Estas intervenciones permiten mejorar los desenlaces oncológicos de curación, supervivencia global, período libre de enfermedad y mejoran o evitan el deterioro de la calidad de vida del paciente. Un grupo de soporte oncológico debe estar conformado por aquellos servicios de médicos y otros profesionales de la salud que tienen como finalidad ofrecer cuidados continuos e integrales a los pacientes, sus familias y/o cuidadores **(9,10)**.

En la literatura no ha sido fácil estandarizar el concepto de SO, algunos autores lo plantean como: el mejor cuidado de soporte, cuidados continuos, cuidado de hospicio, cuidado paliativo (CP) o cuidado oncológico. Así mismo es posible encontrarlo definido como "el mejor tratamiento clínico disponible", "el mejor cuidado paliativo excluyendo terapias antineoplásicas", "el tratamiento administrado con la intención de maximizar la calidad de vida sin un régimen antineoplásico específico" y en esta definición se contemplan las intervenciones dirigidas a aliviar los síntomas relacionados con la enfermedad o con los tratamientos oncológicos. A pesar de todo lo anterior cada concepto conserva un eje común que es el control de síntomas y la calidad de vida para pacientes con una enfermedad crónica con alta probabilidad de no curación, existiendo dificultades técnicas y logísticas para reconocer el papel del SO y así mismo evaluar su impacto en la respuesta a los tratamientos oncoespecificos y en la calidad de vida de la persona enferma **(11)**.

Al revisar algunos términos se encuentran algunas diferencias, por ejemplo: el término cuidado de soporte se enfoca más en pacientes con tratamiento activo y menos frecuente involucra el cuidado interdisciplinario; el cuidado de hospicio en enfoca más en voluntarios, manejo del duelo y cuidado en comunidad; todos los términos excepto el de cuidado de hospicio fueron aplicables tempranamente en la enfermedad, sin embargo la mayoría de términos presentan diferencias en su definición en la literatura. En estas definiciones los diferentes estadios de la enfermedad definen el momento de intervención de cada concepto, es de aclarar que en los cuidados de soporte también incluyen al sobreviviente con cáncer y en caso de progresión de la enfermedad y muerte la etapa de duelo (**Figura 1**) **(12)**.

En conclusión, los tratamientos de soporte son los grupos de apoyo que se integran asistencialmente para la mejora de los síntomas físicos e incluye los aspectos emocionales, sociales y espirituales de los pacientes y sus cuidadores en cualquiera de las fases de la enfermedad **(12)**. Además atienden el nivel de información obtenida acerca de la enfermedad, sus tratamientos, evolución y pronóstico. El SO busca la prevención y el alivio del sufrimiento por medio de la identificación temprana, evaluación, intervención y tratamiento de las necesidades de los pacientes con cáncer. Esto supone un modelo claro con canales de comunicación bien establecidos, roles definidos y oportunidad en la prestación de un servicio específico **(13)**.

Principios básicos del SO:

- Contemplar la transversalidad de las intervenciones terapéuticas a lo largo de la evolución de la enfermedad.
- Garantizar la continuidad asistencial a través de equipos multidisciplinarios.
- Abordar no solo al paciente sino también a su familia, dónde deben entenderse como unidad de tratamiento.
- Promover la autonomía y la dignidad del enfermo.
- Incorporar en cada una de sus acciones una actitud rehabilitadora activa.

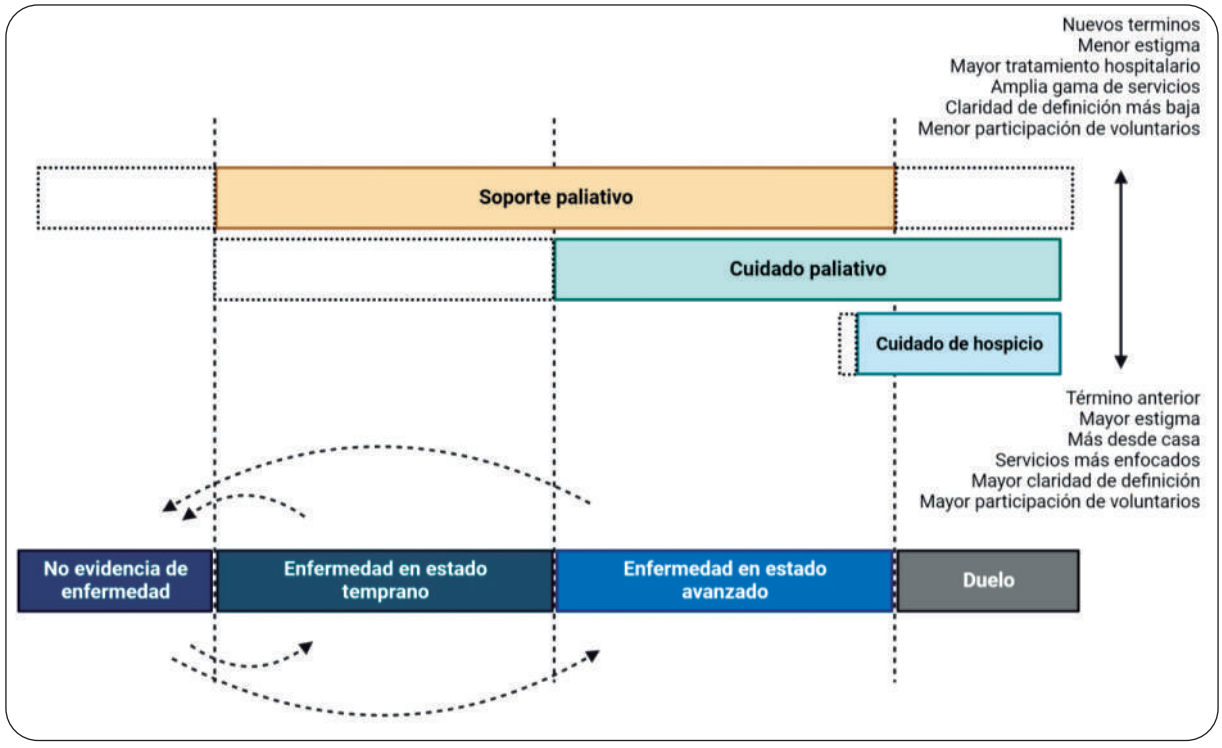


Figura 1. Adaptación de los modelos de los conceptos: "Cuidados de soporte", "Cuidados Paliativos" y "Cuidados de hospicio".

- Dar una mayor relevancia al entorno del paciente en aras de propiciar una atmósfera de respeto, tranquilidad, soporte y comunicación.

El SO debe contemplar la ejecución de estos principios con el fin de garantizar que se brinde esta atención de forma concomitante con las terapias antineoplásicas específicas, de manera que no interfieran con las mismas, pero que permitan optimizar las condiciones generales en las que el paciente recibe la atención y se obtengan unos mejores resultados clínicos y de salud **(14)**.

Integración al modelo de atención

Por todo lo anteriormente expuesto integrar el SO en la atención del paciente oncológico es fundamental dentro de un modelo concomitante con las terapias antineoplásicas, el manejo interdisciplinario y la gestión de la enfermedad. La **Figura 2** representa los ejes de acción en el abordaje del paciente con cáncer y la manera como concomitantemente a las terapias antineoplásicas específicas debe brindarse el soporte oncológico.

De esta manera se logra identificar y dar atención específica a cada una de las necesidades del paciente con cáncer y concomitantemente lograr una adecuada gestión de su enfermedad.

Fundamentalmente un grupo de SO debe tener la capacidad de atender e intervenir las necesidades identificadas y mantener una continua comunicación entre sus diferentes integrantes. Como requisitos mínimos debe contar con el servicio de dolor y cuidados paliativos para la atención de los síntomas generales y el manejo del dolor, salud mental para garantizar un bienestar psicológico y emocional al paciente, soporte nutricional de manera que se garantice un adecuado estado nutricional, intervenciones de rehabilitación con el fin de minimizar y prevenir el desarrollo de limitaciones físicas y discapacidades, trabajo social como grupo de apoyo socioeconómico, enfermería y educación en todo lo relacionado a la enfermedad y sus trata-

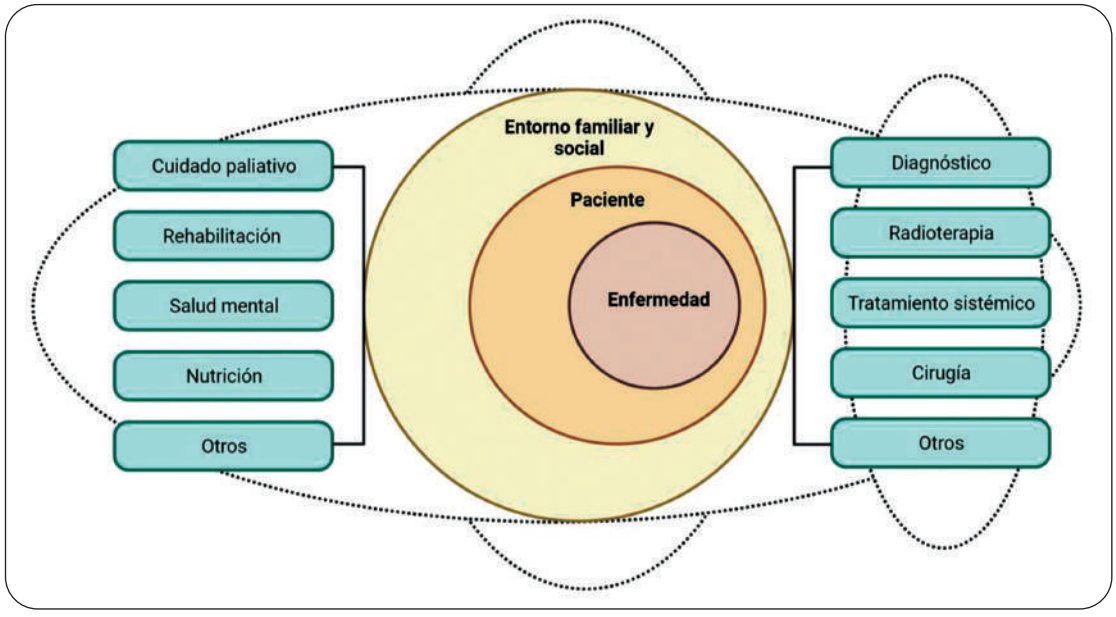


Figura 2. Modelo de atención del paciente con cáncer.

mientos, salud sexual y reproductiva, odontología, entre otros.

El modelo más utilizado de SO es el basado en el sistema "centrado en el paciente", plantea un abordaje integrado en pacientes que reúnen ciertos criterios para recibir cuidados de soporte y no va determinado por el oncólogo tratante, es decir, no varía de un oncólogo a otro a diferencia del modelo "onco-céntrico". Permite estandarizar el proceso para recibir cuidado paliativo de alta calidad, dando una ruta al paciente dentro del sistema incluyendo los diferentes niveles de atención en salud con importante énfasis en el cuidado o atención primaria.

La apreciación de los pacientes sobre su estado de salud y las necesidades de apoyo son fundamentales en el proceso de identificación de éstas, sin embargo, se han encontrado inconvenientes por parte de los pacientes para señalar las dificultades que ameritan soporte. Los pacientes no discriminan claramente entre necesidades de tratamiento activo oncológico o procedimiento diagnósticos o terapéuticos y las necesidades de atención de apoyo o soporte, es por esto que se requiere que el médico tratante sea un agente activo en el reconocimiento de dichas necesidades, para poder realizar una intervención oportuna, este proceso puede resultar arduo pues los pacientes con cáncer tienen múltiples y complejas necesidades relacionadas con su habilidad adaptativa física y mental ante su proceso de enfermedad, tratamiento y seguimiento. Así mismo para los profesionales de la salud en ocasiones no es fácil determinar las mejores estrategias de intervención que resuelvan dichas necesidades y que con ello faciliten un mejor curso del tratamiento del cáncer, mejoren la calidad de vida y reduzcan las complicaciones **(3,14)**.

Las intervenciones de soporte al paciente con cáncer deben tener una concepción de integralidad que propenda por una atención humanizada, bajo una visión holística de atención centrada en la persona e involucra a su familia y/o cuidadores. Es por ello que las estrategias de interacción y comunicación entre los servicios que integran los grupos de soporte son importantes para la implementación adecuada de este tipo de intervenciones **(14)**.

Modelo de soporte oncológico y cuidados paliativos en Colombia

El modelo de soporte integral y cuidados paliativos al enfermo crónico que se ha propuesto para nues-

tro país desde el Instituto Nacional de Cancerología incluye los siguientes aspectos **(15)**:

1. Prestación de servicios continuos de soporte multidisciplinario al enfermo crónico, los cuales deben ofrecerse desde las etapas tempranas y durante toda la trayectoria de la enfermedad y de acuerdo con la complejidad clínica de cada paciente.
2. Rutas de atención en la prestación de servicios entre los diferentes niveles de atención.
3. Estrategias de desarrollo en los ejes: políticas públicas, principios institucionales y acceso a medicamentos esenciales para el CP, incluyendo fármacos opioides.
4. Programas de educación en CP a médicos y otros profesionales de la salud, en los diferentes niveles de formación (pregrado y postgrado).
5. Redes de participación ciudadana y comunitaria.

Prestación de servicios continuos de soporte y niveles de complejidad:

Las necesidades de la atención se definen de acuerdo con la complejidad de cada paciente, estableciéndose tres tipos de pacientes: no complejo, complejo y altamente complejo. En la literatura se describen varias herramientas para definir la complejidad del paciente, la más utilizada es el Instrumento Diagnóstico de Complejidad en los Cuidados Paliativos (IDCPAL) la cual define y clasifica la complejidad así **(16)**:

- ***Pacientes no complejos*** se caracterizan por tener una enfermedad avanzada con síntomas y necesidades de atención estables, no requieren procedimientos, materiales ni fármacos complejos y disponen del apoyo familiar o de cuidadores adecuados para la correcta atención del enfermo en su domicilio.
- ***Pacientes complejos*** presentan enfermedad avanzada con situación inestable, pero responden de manera adecuada a las intervenciones médicas convencionales.
- ***Pacientes altamente complejos*** presentan enfermedad avanzada con situación inestable, con escasa respuesta a las intervenciones médicas convencionales, con frecuentes crisis con gran sufrimiento físico y/o psicológico o evolución con nuevas complicaciones. (**Tabla 1**).

De acuerdo con esta clasificación el paciente se debe localizar en el nivel de atención respectivo de acuerdo al organigrama del sistema general de seguridad social o en casos específicos a la red establecida por cada asegurador en salud **(15-19)**.

Rutas de atención

Los pacientes complejos y altamente complejos se deberán atender en la media y alta complejidad del SGSSS en las modalidades intramurales o extramurales (prestador complementario experto). Los pacientes no complejos deben ser atendidos en el primer nivel de atención o cuidado primario. De acuerdo con la evolución del enfermo se deben establecer rutas de atención del paciente de acuerdo a los cambios en su grado de complejidad ascendiendo o descendiendo en los niveles de atención e instituciones prestadoras de salud. Además, se deben establecer protocolos y procedimientos que permitan la integración de las intervenciones de los diferentes profesionales de los distintos niveles de atención.

La caracterización de la complejidad del paciente requiere de diferentes tipos de servicios para atender las necesidades del enfermo y de su familia, las cuales se explican en el siguiente diagrama **(20)**:

Los equipos de atención primaria están conformados por médicos generales o médicos especialistas en medicina familiar o medicina interna con formación básica en CP que prestan atención con objetivos paliativos en consulta ambulatoria de crónicos o programas de atención domiciliaria. En ambos ámbitos los integrantes de los equipos de atención primaria prestan atención de soporte hasta la fase avanzada de la enfermedad para el mantenimiento de la funcionalidad y la calidad de vida del enfermo y su familia, deben estar articuladas dentro de una ruta de atención hacia niveles superiores **(20)**.

Pacientes complejos	Pacientes altamente complejos
1. Ser profesional sanitario o tener algún familiar que lo sea. 2. Tener un rol social/familiar clave. 3. Antecedente de discapacidad física, psíquica o sensorial. 4. Antecedente de farmacodependencia o alcoholismo. 5. Antecedente de enfermedad mental. 6. Descompensación aguda de alguna enfermedad de base. 7. Existencia de varias comorbilidades de difícil control. 8. Antecedente de trastorno cognitivo. 9. Cambio brusco en el nivel de autonomía funcional para las actividades básicas cotidianas. 10. Síndrome constitucional severo (anorexia, astenia intensa y pérdida de peso severa). 11. Difícil manejo clínico por no adherencia al tratamiento. 12. Consultas reiteradas a servicios de urgencias. 13. Dificultad en relación con la comunicación/información de diagnósticos, pronóstico, opciones de tratamientos y cuidados entre paciente/familia y equipo tratante. 14. Respuesta desproporcionada ante el diagnóstico, que se mantiene en el tiempo y que funcionalmente es inútil para el paciente. 15. Familiares y cuidadores que cursen con duelo anticipado, duelos previos no resueltos y riesgo de duelo complicado. 16. Profesionales con conocimiento y motivación insuficiente en el enfoque paliativo. 17. Necesidad de intervenciones paliativas de alta complejidad (radioterapia, quimioterapia, endoscopia, cirugía, bloqueos y otras técnicas analgésicas invasivas, prótesis, ventilación mecánica, nutrición enteral/ parenteral, bombas de infusión continua, toracentesis, paracentesis y curaciones de heridas o úlceras de difícil manejo, fármacos de uso hospitalario). 18. Conflicto dentro del mismo equipo o con otros equipos respecto a la toma de decisiones. 19. Equipos tratantes en “burn out”. 20. Insuficiente cobertura por deficiencias en la disponibilidad del equipo de atención. 21. Dificultad logística en citas de consulta hospitalaria, traslados, ingresos programados.	22. Infancia y adolescencia. 23. Síntomas refractarios y de alta intensidad. 24. Situación clínica de difícil manejo secundaria a la progresión de la enfermedad (ejemplo en enfermedad oncológica: Hemorragias, disnea tumoral, obstrucción intestinal/urológica, carcinomatosis abdominal, síndrome de afectación locorregional avanzada de cabeza y cuello, úlceras tumorales, fístulas u otras lesiones de piel y mucosas de difícil control por dolor, olor o sangrado). 25. Situaciones urgentes al final de la vida que requieren procedimientos, materiales y fármacos especialmente complejos para su manejo (hemorragias, síndrome de vena cava superior, hipertensión endocraneal, hipercalcemia, estatus convulsivo, compresión medular, entre otras). 26. Fracturas patológicas. 27. Existencia de enfermedad mental de base con riesgo de suicidio. 28. Angustia existencial o sufrimiento espiritual. 29. Solicitud reiterada por parte del paciente y familia para adelantar de forma activa el proceso de muerte. 30. Claudicación familiar, ausencia de red de apoyo suficiente o limitaciones estructurales de la vivienda del paciente que no hacen posible la atención en el domicilio. 31. Requerimiento de sedación paliativa de difícil manejo (necesidad de sedación prolongada, fármacos poco habituales o en altas dosis y manejo emocional difícil).

Tabla 1. Niveles de complejidad paciente en cuidados paliativos.

Los equipos de prestadores complementarios están conformados por diferentes especialistas con formación intermedia o avanzada en CP. El especialista que lidera el equipo varía de acuerdo con el tipo de patología oncológica o no oncológica en manejo y el escenario clínico donde se va a desarrollar la atención (pueden ser especialistas en Medicina Familiar, Medicina Interna, Geriatría, u otras sub especialidades). Sin embargo, para los niveles de intermedia y alta complejidad se recomienda una coordinación de las intervenciones con un médico con segunda especialidad en Medicina del Dolor y Cuidado Paliativo.

Se considera prioritaria la formación de los equipos de atención primaria en CP para que tengan la capacidad de hacer un abordaje de soporte integral y sepan identificar cuándo los pacientes se benefician de una remisión para manejo por equipos especializados en los niveles intermedios o de alta complejidad **(20)**. La ruta de acceso del paciente a estos servicios debe incluir el uso de instrumentos (valoración multidimensional de síntomas físicos, trastornos emocionales, estado funcional, problemas sociales o espirituales y calidad de vida) que permitan identificar los problemas clínicos y necesidades de cada persona, para la definición de un plan individualizado de atención, acorde con los valores y preferencias del enfermo, que incluye los principios bioéticos, así como la planificación de decisiones o voluntades anticipadas. Es relevante involucrar a la familia y al cuidador principal en el plan de manejo y realizar gestión del caso, seguimiento, atención continuada y acciones integradas de servicios. En la medida en que se redireccione los tratamientos fútiles u obstinados para la prolongación de la vida y el pronóstico sea a corto plazo, estos equipos especializados de CP comienzan a cumplir un papel fundamental en la atención del paciente con el objetivo principal de garantizar el alivio de los síntomas y minimizar el sufrimiento al final de la vida **(20-23)**.

Estrategias de desarrollo del modelo

Las líneas estratégicas del modelo de soporte integral y CP son las definidas por la OMS, las cuales deben ser desarrolladas dentro de la red de prestación de servicios que garanticen la atención de los pacientes según su complejidad y de acuerdo con las necesidades definidas por la trayectoria de la enfermedad. Estas estrategias son: las políticas y los principios institucionales y la disponibilidad de medicamentos esenciales en CP **(21-23)**.

Programas de educación

Las instituciones académicas, universidades y los hospitales universitarios deben garantizar programas de educación continua para los profesionales de la salud de diferentes áreas en la Medicina del Dolor y los CP, con el objetivo de adaptar el recurso humano a el sistema de salud en el modelo de atención de soporte integral y los CP y, también, en el uso adecuado y racional de los analgésicos opioides. Igualmente, se debe garantizar la formación de profesionales de cuidados personales (servicios sociales) y los programas de formación a redes de cuidadores. Este modelo resalta la importancia de las habilidades de comunicación como componente instrumental de la formación en CP en la práctica clínica. El dominio de las técnicas de comunicación complejas, las estrategias para manejar las emociones del paciente y de la familia, así como los paradigmas bioéticos que guían las opciones de tratamiento al final de la vida como componentes fundamentales de los CP de alta calidad **(20-23)**.

Redes de participación ciudadana y comunitaria

Dado que se propone trabajar en redes de servicios, se hace necesario desarrollar programas de información y sensibilización comunitaria y ciudadana de los mejores cuidados posibles para la atención de un enfermo oncológico en fase avanzada en el cuidado primario y en su hogar. Para ello es preciso promover la información sobre los derechos del paciente al final de la vida y de su familia en todos los servicios de atención al ciudadano. También es indispensable desde la escuela y en los barrios fomentar valores sociales como la solidaridad, la compasión y el privilegio de cuidar. La ciudadanía tiene un papel muy importante y por ello es fundamental dar a conocer las distintas iniciativas de colaboración entre las asociaciones y las distin-

tas entidades sin ánimo de lucro con las entidades públicas y privadas en materia de participación y acción social **(21-23)**.

Gestión administrativa y financiera para la implementación del modelo de SO y CP

Los pacientes afectados por una enfermedad avanzada o terminal y sus familias constituyen un reto para el sistema sanitario y para la sociedad en su conjunto, ya que generan desafíos financieros, particularmente para los países de bajos o medianos ingresos. Sin embargo, los CP han demostrado ser eficientes y han propiciado la reordenación y la prestación con calidad de servicios de atención al final de la vida, con una disminución en el gasto por hospitalizaciones, pruebas diagnósticas y tratamientos inadecuados y fútiles. Los resultados de los estudios realizados coinciden en que, a pesar de la variedad de modelos de CP implementados, se encuentran patrones consistentes que evidencian un menor costo comparándolos con otras acciones de intervención, en las que la atención no se centra en el control de síntomas y se favorece el fenómeno de medicalización de la enfermedad crónica avanzada **(24,25)**.

A pesar de que la literatura científica no ha permitido establecer que unos modelos de CP sean más efectivos y eficientes que otros, los diferentes modelos de CP parecen efectivos cuando se adaptan a cada contexto, a la realidad de cada país, y cuando el modelo organizativo y de gestión gira hacia la configuración de una red de recursos sinérgicos por diferentes niveles de complejidad. Lo anterior evita que el gasto en salud al final de la vida sea fútil, innecesario y desproporcionado, garantizando la reorientación hacia medidas y cuidados de confort y alivio del sufrimiento del paciente en su último tiempo de vida **(26)**. Partiendo del supuesto de que el desarrollo de servicios de CP provee una medida de eficiencia y su financiación proviene de la reorganización de la prestación actual por parte de las Entidades Administradoras de Planes de Beneficios de Salud (EAPB) el desarrollo de los servicios asistenciales dentro de los programas de CP no requiere de grandes fondos económicos para la contratación de los servicios clínicos de baja, intermedia y alta complejidad **(25,26)**.

Referencias

1. *IARC. Estimated number of new cases in 2018, worldwide, both sexes, all ages. Int J Cancer.2018.*
2. *Día mundial del cáncer 2021. Cuenta de alto costo [Internet]. 2021 [Consultado 26 de febrero 2024]. Disponible en: https://cuentadealtocosto.org/site/cancer/dia-mun¬dial-del-cancer-2021/*
3. *IARC. World cancer report 2014 [Internet]. Tercera. Stewart BW, Wild CP, editors. Lyon, France: IARC; 2014 [Consultado 9 de marzo de 2019]. 630 p. Disponible en: http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014*
4. *Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, Micklewright A, Zurcher G, Muscaritoli M. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Non-surgical oncology. Clin Nutr. 2009;28(4):445–54.*
5. *Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, Fearon K, Muscaritoli M, Selga G, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clin Nutr [Internet]. 2016 [Consultado 26 de febrero 2020]. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcg i?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&li st_uids=16697500*
6. *Fincham L, Copp G, Caldwell K, Jones L, Tookman A. Supportive care: Experiences of cancer patients. Eur J Oncol Nurs [Internet]. 2005 Sep [Consultado 26 de febrero 2020];9(3):258–68. Disponible en: http://www. ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16112527*
7. *O'Berle K, Davies B. Support and caring: exploring the concepts. Oncol Nurs Forum [Internet]. 1992 Jun [consultado 26 de febrero 2020];19(5):763–7. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1608840*
8. *P. Funch D, Mettlin C. The role of support in relation to recovery from breast surgery. Soc Sci Med [Internet]. 1982 [Consultado 26 de febrero 2020];16(1):91–8. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7100961*
9. *Greer S, Moorey S, Watson M. Patients' adjustment to cancer: The Mental Adjustment to Cancer (MAC) scale vs clinical ratings. J Psychosom Res [Internet]. 1989 [Consultado 2020 Feb 26];33(3):373–7. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2795510*
10. *Harrison JD, Young JM, Price MA, Butow PN, Solomon MJ. What are the unmet supportive care needs of people with cancer? A systematic review. Support*

Care Cancer [Internet]. 2009 Aug [Consultado 2020 Feb 26];17(8):1117–28. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19319577

11. *Zafar SY, Currow D, Abernethy AP. Defining best supportive care. J Clin Oncol [Internet]. 2008 Nov 1 [Consultado 2020 Feb 26];26(31):5139–40. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18838696*

12. *Hui D, Bruera E. Models of integration of oncolo¬gy and palliative care [Internet]. Vol. 4, Annals of palliative medicine. 2015 [Consultado 2020 Feb 26]. p. 89–98. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ pubmed/26231806*

13. *Rahmani A, Ferguson C, Jabarzadeh F, Mohammadpoorasl A, Moradi N, Pakpour V. Supportive care needs of Iranian cancer patients. Indian J Palliat Care. 2014;20(3):224–8.*

14. *Murphy-Ende K. Barriers to palliative and supportive care. Nurs Clin North Am [Internet]. 2001 Dec [Consultado 2020 Feb 26];36(4):843–53, ix. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11726357.*

15. *Gov.co [Internet] Instituto Nacional de Cancerología. [Consultado 2020 feb. 26]. Disponible en: https://www.cancer.gov.co/conozca-sobre-cancer-1/publicaciones/6-modelo-soporte-integral-cuidado-paliativo*

16. *Gomez-Batiste X, Codorniu N. Criterios de complejidad de enfermos avanzados y terminales e intervención de equipos específicos de cuidados paliativos: documento operacional 2011. 2006. Instituto Catalán de Oncología.*

17. *Martin M. [INTERNET] IDC-PAL. Instrumento diagnóstico en la complejidad de cuidados paliativos. 1. 2014. [Consultado 2020 Feb 26]. Consejería de igualdad, salud y políticas sociales. Disponible en: https://www.redpal.es/wp-content/uploads/2018/12/IDC-Pal-2014-Complejidad.pdf*

18. *McNamara B, Rosenwax LK, Holman CJ. A method for defining and estimating the palliative care population. J Pain and Symptom Manage. 2006;32(1):5-12.*

19. *Palliative Care Australia. [Internet]. A Guide to Palliative Care Service Development: A population based approach. [Consultado 2020 feb. 26]. Disponible en: https://palliativecare.org.au/wp-content/uploads/2015/05/A-guide-to-palliative-care-service-development-a-population-based-approach.pdf*

20. *Stjernsward J, Gómez Batiste X, Porta J, Paz S, Rocafort X. Programme development; planning and implementing palliative care within the public health sector. Palliative Medicine Textbook Elsevier 2007.*

21. *Gov.co [Internet] Instituto Nacional de Cancerología. [Consultado 2020 feb. 26]. Disponible en: https://www.cancer.gov.co/conozca-sobre-cancer-1/publicaciones/6-modelo-soporte-integral-cuidado-paliativo*

22. *Organización Mundial de la Salud. [Internet]. Fortalecimiento de los cuidados paliativos como parte del tratamiento integral a lo largo de la vida. [Consultado 2020 feb. 26]. 24-5-2014. Ginebra. Disponible en: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_R19-sp.pdf*

23. *Hannon B, Zimmermann C, Knaul FM, Powell RA, Mwangi-Powell FN, Rodin G. Provision of palliative care in low-and middle-income countries: Overcoming obstacles for effective treatment delivery. J Clin Oncol. 2016;34(1):62-68.*

24. *Organización Mundial de la Salud OMS. [Internet]. Control del cáncer. Cuidado Paliativo. Guía de la OMS para de-sarrollar programas eficaces. [Consultado 2020 feb. 26]. Disponible en: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44025/9789243547343_spa.pdf;jsessionid=D61523BFD8DE360C5AB096F503BB9FC7?sequence=1*

25. *Singer PA, Martin DK, Lavery JV, Thiel EC, Kelner M, Mendelssohn DC. Reconceptualizing advance care planning from the patient's perspective. Arch Inter Med. 1998;158(8):879-84.*

26. *Van Brummen B, Griffiths L. Working in a medicalised world: the experiences of palliative care nurse specialists and midwives. Int J Palliat Nurs. 2013;19(2):85-91..*

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Equipos de salud mental de enlace en el hospital oncológico: una apuesta hacia la transdisciplinariedad

Liaison mental health teams in the oncology hospital: a commitment towards transdisciplinarity

Adriana Marcela Prada[1-3], Andrés Felipe Jiménez-Mora[2], Juanita Rojas Restrepo[2]

1. Sección psiquiatría oncológica, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.
2. Sección psicología oncológica, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.
3. Grupo de Investigación GIGA, CTIC/Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

Resumen

Hablar de salud mental en el hospital oncológico requiere un abordaje transdisciplinario, que aborde al paciente y su familia, relacione el sustrato neurobiológico de los cambios emocionales y trastornos del afecto que puede asociarse a la enfermedad, busque la formación de equipos integrando los conocimientos de cada área y se trabaje por el bienestar del personal sanitario que dedica su tiempo a una labor que demanda importantes recursos emocionales y predispone a la sobrecarga. Son estos algunos de los desafíos que los equipos de salud mental conformados por psiquiatras de enlace, psicólogos de la salud y psicooncólogos afrontan el día de hoy, siendo una apuesta a una gestión cada vez más visible, con mayor impacto y que traspase los paradigmas existentes. El siguiente artículo propone mostrar la labor integradora de un equipo de salud mental de enlace del hospital monográfico de cáncer, los objetivos a perseguir y los desafíos actuales y futuros.

Palabras clave: Psicooncología; Psicología de la Salud; Psiquiatría de Enlace; Cáncer; Psicoterapia; Depresión; Ansiedad; Burn Out.

Recibido:
Enero 15, 2024

Aceptado:
Enero 18, 2024

Correspondencia:
aprada@fctic.org

DOI: 10.56050/01205498.2382

Abstract

Talking about mental health in the oncology hospital requires a transdisciplinary approach, which addresses the patient and his family, relates the neurobiological substrate of the emotional changes, and affect

disorders that can be associated with the disease, seeks the formation of teams integrating the knowledge of each area and work for the well-being of healthcare personnel who dedicate their time to work that demands significant emotional resources and predisposes them to overload. These are some of the challenges that mental health teams made up of liaison psychiatrists, health psychologists and psycho-oncologists face today, being a commitment to increasingly visible management, with greater impact and that goes beyond existing paradigms. The following article proposes to show the integrative work of a mental health liaison team of the cancer monographic hospital, the objectives to be pursued and the current and future challenges.

Keywords: Psycho-Oncology; Health Psychology; Liaison Psychiatry; Cancer; Psychotherapy; Depression; Anxiety; Burn Out.

La integralidad y la transdisciplinariedad como puerta de entrada

El cáncer es una enfermedad multidimensional. No solo genera un impacto físico, sino también, una importante carga emocional en los pacientes, de allí que se beneficien de tener un acompañamiento a lo largo de la trayectoria de su enfermedad, buscando fortalecer sus mecanismos de afrontamiento y con ello, una mejor adaptación **(1)**. Es por ello por lo que los centros sanitarios han permitido espacios para hablar acerca de salud mental, incluyendo en sus equipos psicólogos y psiquiatras. Sin embargo, pensar en que el cáncer genera alteraciones emocionales y por ello los pacientes requieren intervenciones catárticas que faciliten su entendimiento y proceso de duelo sería una comprensión netamente reduccionista, y es allí donde el advenimiento de la psiquiatría de enlace, la psicología de la salud y la psicooncología cobran un papel crucial en el entendimiento de lo que puede ocurrir con el paciente médicamente enfermo y la emergencia de trastornos afectivos.

Para empezar, debe partirse de la base que la mayoría de los pacientes con cáncer no tienen trastornos psiquiátricos, pero en un buen porcentaje desarrollan síntomas emocionales, cognitivos y conductuales que pueden deberse a cambios fisiopatológicos de la misma enfermedad, efectos del tratamiento oncoespecífico sobre el sistema nervioso central, en conjunto con sus rasgos de personalidad premórbida y experiencias traumáticas previas. La tasa de trastornos psiquiátricos comórbidos en pacientes oncológicos puede alcanzar hasta el 85% y menos del 50% de ellos pueden llegan a recibir valoración de salud mental **(2)**. Esto conlleva entonces que haya trastornos psiquiátricos no tratados, evoluciones del cáncer más tortuosas, escasa adherencia a los tratamientos e incluso, algunos estudios plantean una mayor mortalidad en este grupo de pacientes.

Es entonces desde este punto que se puede empezar a hablar de los modelos integradores de la salud mental en los pacientes médicamente enfermos. Si bien, años atrás se plantearon diversas teorías monistas como la de La Mettrie en su trabajo L'homme machine **(3)**, hoy día en el mundo se tiene la visión biopsicosocial la cual plantea que los factores biológicos, psicológicos y sociales desempeñan un papel crucial en el marco de la enfermedad, la adaptación a ella y sus diferentes estadios. Este enfoque ha primado desde luego de la Primera Guerra Mundial; momento en el cual la enfermedad psicosomática alcanzó las mayores tasas en una alta proporción de la población (ex combatientes, víctimas y sobrevivientes), llevando a que los psiquiatras que ejercían en centros manicomiales empezaran a ganar espacio en hospitales generales y motivando a que la Fundación Rockefeller y la Fundación Josiah Macy Jr. financiaran el desarrollo de muchos departamentos psiquiátricos y sus correspondientes programas clínicos, comenzando en la década de 1930 **(4)**, lo que ha marcado

un punto fundamental en la historia de los equipos de salud mental de enlace.

Los aportes de la psiquiatría de enlace

Se ha hablado a lo largo del tiempo de diferentes términos para referirse a lo que hoy día se conoce como la psiquiatría de enlace e interconsulta. Johann Heinroth en 1818 habló del término "psicosomático" y Felix Deutsch para 1920 fue el primero en considerar "la medicina psicosomática" refiriéndose al estudio de la relación mente cuerpo dentro de la medicina **(5,6)**, siendo fundamental la evaluación de factores psicosociales que afectan la vulnerabilidad, curso y pronóstico de cualquier condición médica. Posteriormente se empezó a hablar de la psiquiatría de enlace e interconsulta y es hasta 2003 que en Estados Unidos fue reconocida como subespecialidad por el órgano rector de las especialidades de dicho país (The American Board of Medical Specialties) lo cual también se ha ido replicando en otros lugares del mundo **(5)**.

A la fecha, la psiquiatría de enlace se define como una subespecialidad de la psiquiatría que se ocupa de los trastornos psíquicos presentes en pacientes de distintas áreas médico-quirúrgicas, ya sea como morbilidad previa, concomitante o posterior a una enfermedad médica determinada, proponiendo entonces ser un área con capacidad de resolver problemas complejos propios del nivel de desarrollo más avanzado **(4)** e, impulsando el advenimiento también de la psicooncología y la psicología de la salud resaltando que el desarrollo del quehacer de los profesionales en salud mental en estas unidades de oncología va de la mano de los avances que se han logrado en el diagnóstico y tratamiento de las patologías oncológicas.

La conformación de estos equipos de salud mental de enlace ha permitido un abordaje transdisciplinario del paciente y su familia, permitiendo que el grupo tratante se comporte como una unidad integrada, que considera cada uno de los aspectos fundamentales que impactan el tratamiento y la evolución de la enfermedad (terapia física, ocupacional, nutrición, trabajo social), siendo además un puente con las demás especialidades médico-quirúrgicas con una visión humanística, contemplando al paciente y su familia desde la visión de la integralidad y no desde el diagnóstico de enfermedad (**Figura 1**).

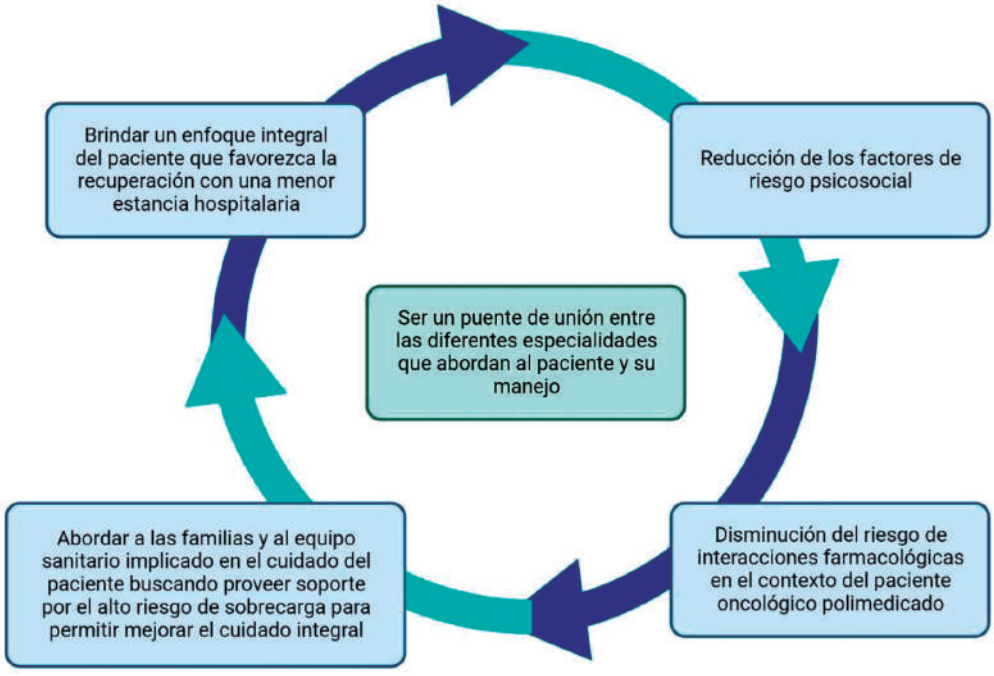


Figura 1. Acciones integradas de los equipos de salud mental de enlace en el abordaje del paciente y su familia.

Y es que en el entorno de la enfermedad oncológica se dan diferentes escenarios con relación a la salud mental. Lo más común que se piensa en que los pacientes oncológicos experimentan tristeza y angustia y que esto es esperable, sin embargo, es importante resaltar que un porcentaje considerable de esta población incursiona en trastornos mayores del afecto **(2)** con una presentación algo diferente a la convencional de pacientes no médicamente enfermos, lo cual se convierte en un paso fundamental a evaluar y más, aún, una entidad a comprender desde un punto de vista diferente al que se ha venido pensando tiempo atrás. Recientemente Moncrieff y colaboradores **(7,8)** hicieron una revisión sistemática que nos ha permitido en los últimos meses considerar que la depresión va más allá de una alteración en los niveles séricos de serotonina que justifique el uso de antidepresivos. Esto trae a colación el papel de las redes neuronales en los cuadros afectivos, planteando una comprensión más robusta acerca del tema. Ahora bien, no podemos dejar a un lado el ambiente que rodea a los pacientes, sus mecanismos de afrontamiento y sus rasgos caracteriales como parte del modelo de comprensión de la depresión y la ansiedad. Para hablar del paciente oncológico se deben tener en cuenta también factores biológicos de la misma enfermedad que proponen fenotipos diversos del trastorno afectivo, y por supuesto, desafíos en su tratamiento.

Estrés, cáncer y depresión

El estrés crónico es un factor que se ha planteado puede estar en relación con la oncogénesis a partir de la activación anormal y sostenida del sistema neuroendocrino. Donde las hormonas relacionadas con el estrés contribuyen a una mayor expresión de oncogenes, favorecen la producción de factores pro angiogénicos, exacerban la inflamación crónica y deterioran la función inmunológica. Esto es similar a como se plantea que ocurre en los mecanismos psiconeuroinmunológicos relacionados con la cronicidad de la depresión, lo que propone que la sintomatología afectiva pueda debutar y mantenerse de formas diferentes a otras patologías que no incluyen este contexto inflamatorio persistente **(1)** y que se requieran entonces herramientas diferentes en su abordaje. El cual es el foco sobre el cual deben actuar hoy día los equipos de salud mental, buscando impactar, a partir de las terapias y la reducción de la carga emocional, el curso de la enfermedad oncológica y por supuesto de su esfera afectiva **(9,10)**.

Las **Figuras 2** y **3** (II) esquematizan las respuestas neuroinmunológicas relacionadas con la oncogénesis y la depresión y cómo también el entorno favorece la expresión de estas mismas y las perpetúa **(11)**, reforzando entonces la importancia acerca de entender el trastorno del afecto en el paciente oncológico y los retos del abordaje en comparación a lo ocurrido en pacientes sin enfermedad oncológica, pues si bien, es fundamental visualizar el trastorno del afecto como la suma de diferentes interacciones (mecanismos de afrontamiento, sustrato neurobiológico de la enfermedad, reacciones del tratamiento oncoespecífico, predisposición genética, entre otros), pareciera que los aspectos psiconeuroinmunológicos del cáncer aportan una complejidad distinta a la de otras patologías.

Por tanto, se hace prioritario, en primer lugar, evaluar la posibilidad de que el paciente oncológico instaure un episodio afectivo, y con base en ello y teniendo en cuenta su tratamiento oncoespecífico y comorbilidades, formular el mejor manejo compuesto por herramientas psicofarmacológicas y psicoterapéuticas, buscando impactar también en factores neuropsicoinmunológicos y así también en la evolución de la enfermedad oncológica.

Desafíos en torno a la depresión del paciente oncológico

No tratar un episodio afectivo en un paciente propone mayores dificultades en la adaptación, pobre adherencia al tratamiento, posibilidad de uso de sustancias psicoactivas como forma de automedicación para aliviar componentes emocionales y por supuesto, que ello tenga un impacto negativo en el curso de la enfermedad. Debe también considerarse la posibilidad de que algunos tratamientos antidepresivos dados sus mecanismos citocroma-

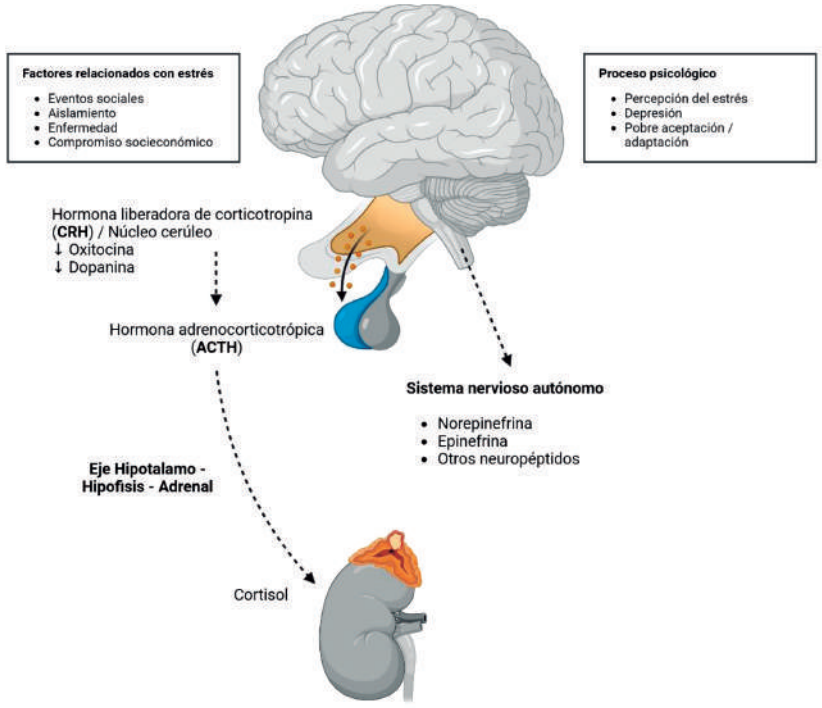


Figura 2. Es estrés, generado por diversos factores, entre ellos, eventos vitales, aislamiento social, dificultades económicas, entre otros, genera una cascada neurohumoral y de activación de diferentes vías a través del eje HPA para responder a la amenaza, sin embargo, el estrés crónico y la hipercortisolemia resultante de ello, se ha correlacionado además con la incursión de trastornos depresivos, además, con alteraciones neuroinmunológicas y de carácter inflamatorio que pueden influir además en el microambiente tumoral.

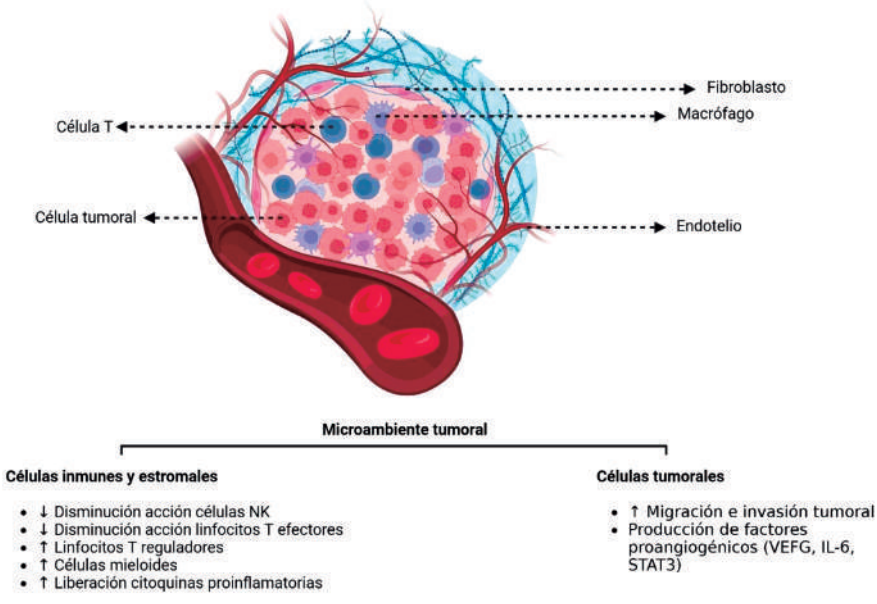


Figura 3. Esta cascada de diversos factores neuroinmunoendocrinológicos favorece el crecimiento y la progresión del tumor, lo que también repercute en un empeoramiento del estado anímico del paciente y su percepción y adaptación a la enfermedad por lo que es fundamental la implementación de estrategias psicoterapéuticas que disminuyan la carga emocional buscando repercutir favorablemente en la calidad de vida del paciente y el curso de la enfermedad.

les de acción pueden interferir con la respuesta a la quimioterapia. Tal es el caso del uso de ISRS tipo fluoxetina en pacientes en manejo con tamoxifeno, lo que provoca que la interacción enzimática con el citocromo CYP2D6 limite la conversión del tamoxifeno a endoxifeno. Esta limitación afecta a la eficacia de la terapia oncológica pues a menor endoxifeno menor acción antitumoral **(12)**.

Son diversas entonces las complejidades que los especialistas en psiquiatría de enlace deben contemplar a la hora de abordar a un paciente oncológico; ya se ha mencionado sobre interacciones farmacológicas, rasgos caracteriales y el recuento biológico relacionado, pero, un aspecto también importante y sobre el cual los esfuerzos y la investigación deben enfocarse es el del paciente oncológico al final de la vida y que además está atravesando por un episodio afectivo, en donde el abordaje debe incluir la exploración de temores, el concepto de vida y muerte, voluntades anticipadas y la resignificación de la muerte.

Los paciente oncológicos en la etapa final experimentan importantes montos de angustia y tristeza, además, es frecuente encontrar que experimentan síntomas físicos de difícil manejo y que generan una mayor carga emocional **(13)**, respecto a lo cual, el uso de moléculas tipo psilocibina ha empezado a ganar terreno, siendo una sustancia que pudiera ayudar con el alivio de diversos síntomas que comparten la dimensión afectiva y somática y permitir experiencias espirituales que permitan disminuir la incertidumbre que puede traer este etapa de la enfermedad. La psilocibina es una sustancia química psicoactiva de origen natural, presente en los "hongos mágicos" que provienen de varias regiones de América del Norte, Central y del Sur. La utilización de hongos para generar alteraciones en el estado de conciencia como parte de ceremonias espirituales y religiosas es una práctica milenaria de culturas como los mayas, aztecas y olmecas que en la actualidad ha tomado fuerza no solo dentro del contexto del uso ceremonial sino de la investigación en pacientes que se encuentran al final de la vida por efectos sobre la ansiedad, la depresión y la regulación analgésica **(14,15)**.

Dentro de los efectos de la psilocibina se encuentran alteraciones en la percepción del espacio, el tiempo y los sentidos a partir de la conversión en psilocina que es el metabolito activo con una estructura similar a la de la serotonina, llevando a que se ejerza un efecto agonista importante sobre los receptores serotoninérgicos 5HT2A responsable de las experiencias alucinatorias con un carácter místico y de la disminución de componentes ansiogénicos y depresivos **(14)**.

Por otra parte, la psilocina actúa sobre la red neuronal por defecto la cual normalmente en el estado de reposo está relacionada con la concentración en procesos internos mentales de "vagabundeo", rumiación cognitiva, interocepción e imaginería. La psilocina disminuye la conectividad de esta red entre las regiones corticales prefrontales y la amígdala, ello a partir de modificaciones en el flujo sanguíneo, e incrementa la conectividad con la red neuronal orientada a tareas, en la cual se incluyen áreas del cerebro involucradas en la atención, la intención y la acción consciente alterando la señalización neuronal y llevando a que se haga "reset" de las funciones relacionadas con la percepción, la cognición y la resolución de problemas **(14-17)**.

La **Figura 4** es un consolidado de algunos de los cambios en flujo sanguíneo en ciertas áreas cerebrales luego de la administración de psilocibina que explican los cambios en la conectividad cerebral y con ello la potenciación de ciertas funciones cerebrales asociadas como se mencionó anteriormente **(17)**.

Hoy días las investigaciones en curso de psilocibina en pacientes oncológicos al final de la vida que experimentan depresión o ansiedad anotan importantes ventajas de su uso mas allá del impacto que puede tener la "disolución del ego", entre ellas, se propone incluso aumento de la neuroplasticidad con una primera dosis de psilocibina y mejora en los estados de ánimo que pueden mantenerse durante un tiempo de un mes o más **(17,18)**.

Los pacientes con enfermedad oncológica como se ha mencionado previamente, en relación a los problemas de salud mental tienen una etiología multidimensional, presentando además un rasgo común en la gran mayoría que es la angustia psicológica relacionada con la característica potencialmente mortal del cáncer y la incertidumbre

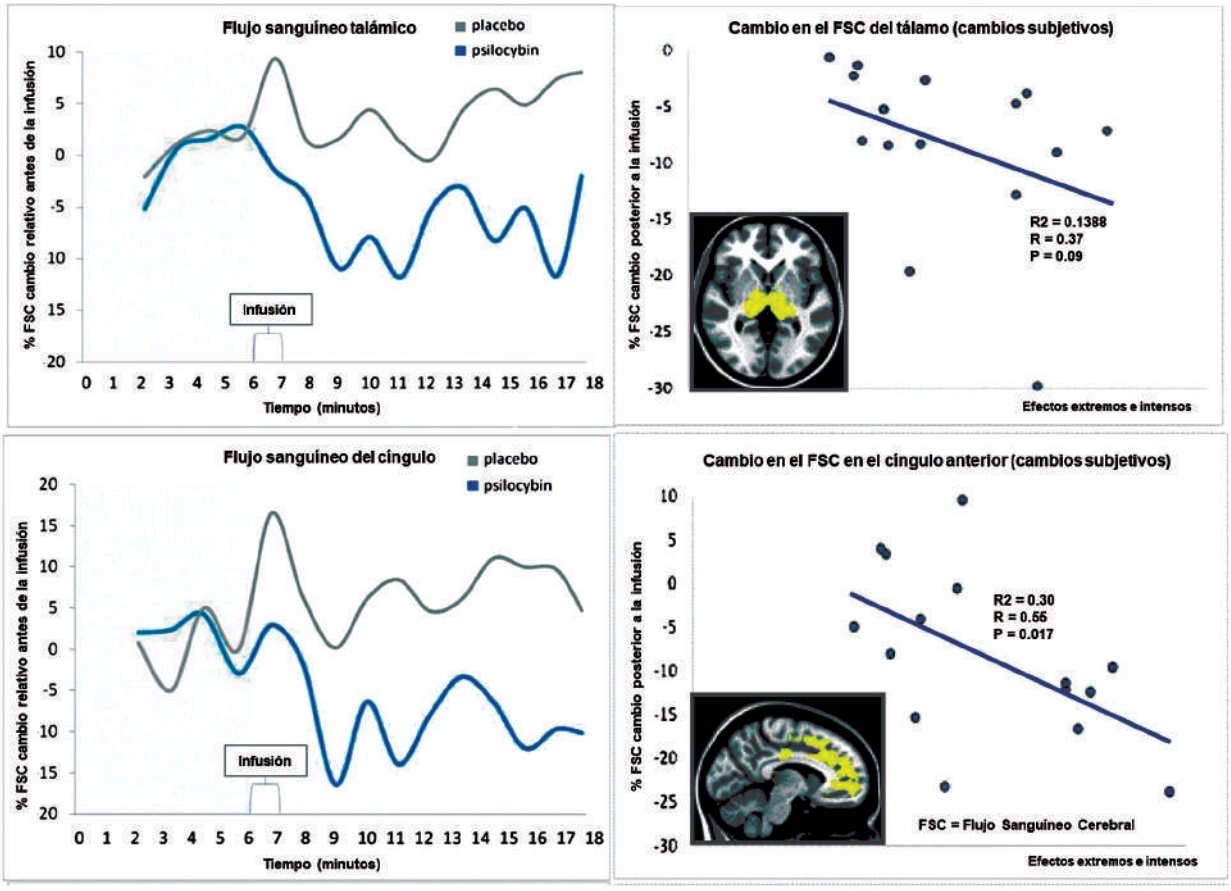


Figura 4. Cambios en el flujo sanguíneo de ciertas áreas cerebrales luego de la administración de psilocibina.

relacionada con su progresión, sobre la base que la investigación ha permitido establecer respecto a que los procesos biológicos que involucran a los sistemas inmunológico y endocrino median la asociación entre la angustia psicológica y la progresión del cáncer **(13,16)**. Y es entonces sobre estos elementos que la terapia con psilocibina parecería tener un impacto prometedor, disminuyendo la rumiación cognitiva angustiante, permitiendo el trabajo en reorientación cognitiva sobre la muerte a los pacientes durante la experiencia mística, promoviendo incluso una mejor gestión emocional respecto a síntomas de dolor y esto mismo, impactando en el sustrato psiconeuroinmunológico, disminuyendo la respuesta inflamatoria que persiste durante la enfermedad y que también actúa como un mantenedor del trastorno afectivo, resaltando entonces la importancia de apuntar a tratamientos que se dirijan a blancos diferentes a los convencionales, con visiones integrales y que promuevan un mayor confort para los pacientes **(16,18)**. La **Figura 5** esquematiza la variación que existe en diferentes escalas medidas luego de una dosis de psilocibina (un grupo con microdosis y otro con microdosis) y el mantenimiento de esta respuesta en el tiempo **(16)**, proponiéndola como una herramienta terapéutica que debe explorarse más y entenderse mejor y que podría traer grandes ventajas para los pacientes oncológicos con algún síntoma afectivo, en especial, al final de la vida.

Psicología de la salud, optimizando la visión sobre el abordaje de la enfermedad

Al igual que la psiquiatría de enlace e interconsulta, la psicología de la salud es una rama de la

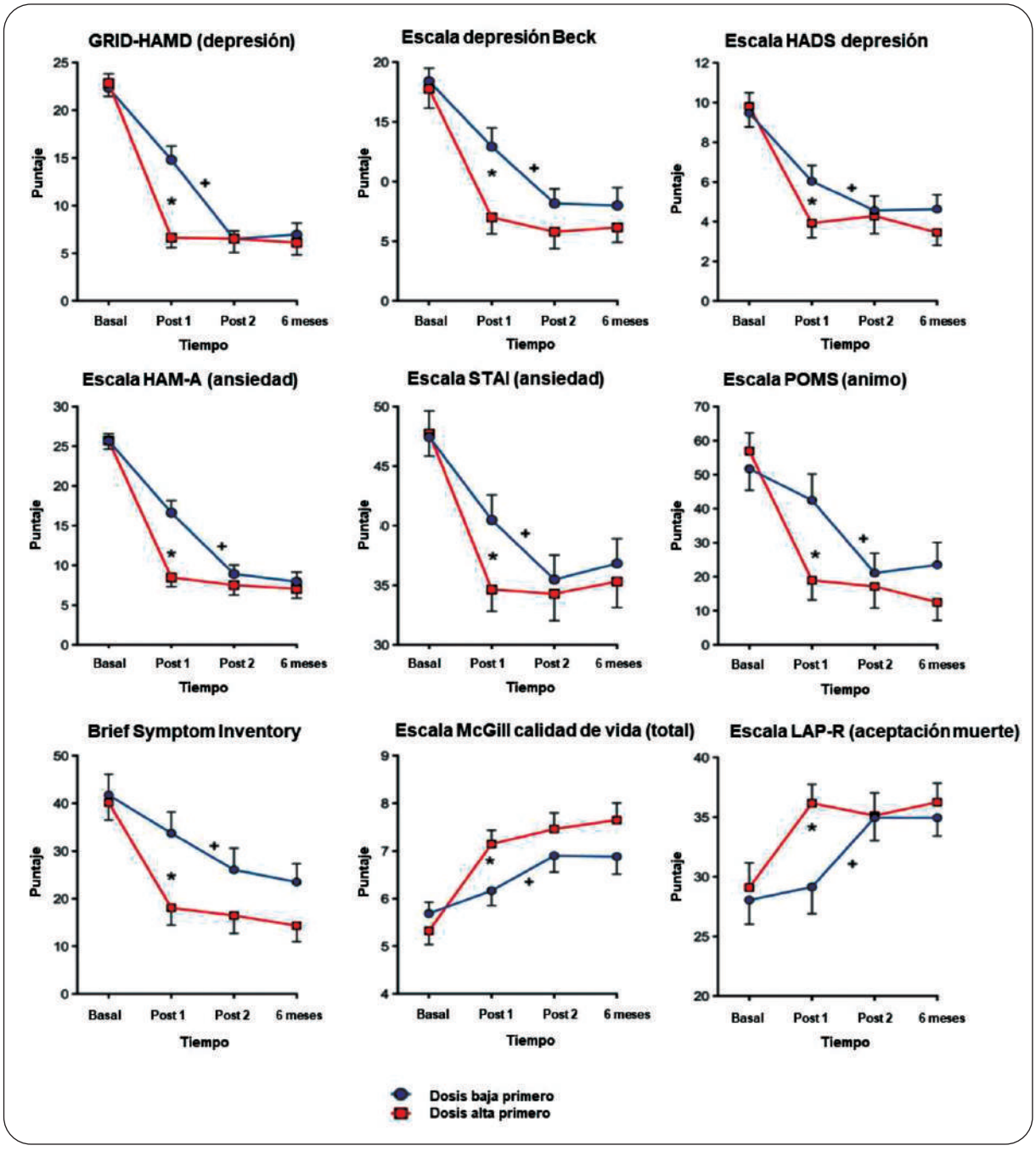


Figura 5. Variación en diferentes escalas medidas luego de una dosis de psilocibina (un grupo con microdosis y otro con macrodosis).

psicología relativamente nueva. Desde su reconocimiento como área disciplinar en 1977 por la American Psychological Association (APA) en su 38º edición con su primer presidente, Joseph D. Matarazzo, ha tenido un desarrollo importante a través de la investigación y la educación; sin dejar atrás los grandes aportes que la medicina conductual, la medicina psicosomática y la psicología médica tuvieron para mejorar en el entendimiento del proceso salud-enfermedad.

De acuerdo con Matarazzo (1980) la psicología de la salud se entiende como «el conjunto de contribuciones científicas, educativas y profesionales que las diferentes disciplinas psicológicas hacen a la promoción y mantenimiento de la salud, a la

prevención y tratamiento de la enfermedad, a la identificación de los correlatos etiológicos y diagnósticos de la salud, la enfermedad y las disfunciones relacionadas, a la mejora del sistema sanitario y a la formación de una política sanitaria». En este orden de ideas, el campo de acción es amplio, siendo el de mayor evolución la psicología asentada en la práctica institucional en el sector salud, en todos los niveles de atención, en cualquier servicio; incluido los servicios de oncología y los cuidados paliativos **(19)**.

En los últimos años, esta rama de la psicología ha contribuido a la construcción de teorías y modelos que buscan explicar, analizar y comprender los distintos factores que intervienen y condicionan el proceso salud-enfermedad desde una perspectiva biopsicosocial, teniendo en cuenta los determinantes sociales de la salud. De igual forma, promueve el desarrollo de intervenciones con miras a mejorar los desenlaces clínicos, haciendo uso de las herramientas psicoterapéutica de la psicología clínica de la salud y los conocimientos de la psicología social de la salud; promoviendo el trabajo transdiciplinario y multisectorial entendiendo la salud como un proceso multidimensional, complejo y dinámico **(20)**.

Ahora bien, en el ejercicio de la práctica clínica, uno de los roles cardinales de la psicología de la salud es fortalecer la adherencia terapéutica, superando el paradigma de responsabilizar exclusivamente al paciente o al médico tratante **(29)**. Así pues, se está realizando una apuesta para promover el trabajo interdisciplinario que permita la evaluación completa en la que se logre identificar los factores de riesgo y los recursos con los que cuenta la persona en las distintas dimensiones que compone la adherencia terapéutica de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud; factores socioeconómicos, factores relacionados con el tratamiento, factores relacionados con el paciente, factores relacionados con la enfermedad y factores relacionados con el sistema o el equipo sanitario **(21)**.

Teniendo en cuenta que la adherencia terapéutica se define como "el grado en que el comportamiento de una persona –tomar el medicamento, seguir un régimen alimentario y ejecutar cambios del modo de vida– se corresponde con las recomendaciones acordadas de un prestador de asistencia sanitaria"; y que esto implica una serie de comportamientos que tienen que aprenderse o modificarse por parte del paciente. Por esta razón, durante la intervención psicoterapéutica se hace necesaria retomar los modelos de cognición social, que analizan la relación entre las creencias y las conductas de salud, tal como lo plantea en su artículo Sánchez (2007) **(22)**. Sumándole al análisis las condiciones socioeconómicas y demográficas de los pacientes, sus contextos y prácticas culturales, el apoyo social disponible, así como las necesidades y preferencia particulares de cada uno de estos.

En este orden de ideas, dentro del marco de intervenciones psicoterapéuticas a nivel individual desde la psicología clínica de la salud, la evidencia ha mostrado la eficacia y efectividad de las terapias de segunda y tercera generación en pacientes con diagnóstico oncológico. El primer grupo de terapias se enmarca en las técnicas cognitivo-comportamentales, las cuales buscan identificar, comprender y modificar las cogniciones (pensamientos, ideas, creencias) frente a la enfermedad y el tratamiento que tiene el paciente que terminan generando o manteniendo patrones comportamentales disfuncionales o poco adaptativos **(30)**. Dentro de las terapias que cuentan con respaldo teórico en el abordaje de aspectos emocionales en pacientes con cáncer está la Terapia Racional Emotiva de Elis, La terapia Cognitiva de Beck y el Entrenamiento de inoculación al estrés.

Otro grupo de intervenciones que se han venido estudiando en el campo de la atención psicológica en contexto oncológico son las que hacen parte de las llamadas terapias de tercera generación, las cuales ponen mayor énfasis en el rol activo del paciente, una relación terapéutica basada en la aceptación incondicional positiva y la posición colaborativa, más que directiva, que debe asumir el terapeuta. Es de señalar que estas intervenciones hacen parte de la Psicología Basada en la Evidencia.

Terapias de tercera generación, a la orden del día

En primer lugar, la Terapia de Aceptación y Compromiso (ACT, por sus siglas en inglés) es un enfo-

que terapéutico que se basa en un marco de teórico contextual, el cual se caracteriza por su énfasis en la aceptación de experiencias emocionales y cognitivas displacenteras, así como en la identificación y compromiso con valores personales y metas significativas. Puntualmente, en el contexto de pacientes diagnosticados con una neoplasia, las intervenciones bajo este modelo buscan promover que la atención en el aquí y el ahora, provee herramientas para que la persona tienda a una mayor disposición de aceptar aquellas emociones, sentimientos, pensamientos y cambios derivados del proceso (la noticia del diagnóstico, los síntomas propios de la enfermedad, los efectos secundarios del tratamiento) **(27)**. y así mismo, pueda encontrar un sentido a todo lo que está pasando y pueda encaminar su comportamiento a resolver y cambiar aquello que sea posible en los distintos aspectos de su vida en pro de acercarse a lo que es realmente valioso **(25)**.

En segundo lugar, la Terapia Breve Centrada en Soluciones (SFBT, por sus siglas en inglés), es un modelo terapéutico que promueve el uso de un "lenguaje de soluciones" para promover cambios comportamentales, a través de la identificación y explotación de las fortalezas y recursos del individuo **(26)**. En contextos de atención psicológica a pacientes con cáncer, se enfoca en la búsqueda de soluciones pragmáticas, adaptativas y viables de acuerdo con las capacidades y elementos disponibles del paciente, que le permitan gestionar los cambios relacionados con la enfermedad y el tratamiento, como la gestión de los efectos secundarios, la adaptación a los cambios en el estilo de vida y la promoción de la resiliencia psicológica **(24)**.

En último lugar, la Terapia Basada en Mindfulness también se ha consolida como una intervención psicoterapéutica efectiva en distintos ámbitos, incluyendo en la atención a pacientes con enfermedades crónicas. Lo que busca este tipo de intervención es fomentar la práctica de la atención plena, que implica orientar la consciencia hacia las experiencias del momento presente con el fin de promover herramientas útiles que les permita afrontar y gestionar el malestar derivado de los desafíos asociados a su enfermedad, y así poder adaptarse a los cambios. Su utilidad en la intervención con pacientes diagnosticados con cáncer se ha visto en la gestión del distrés, la ansiedad, el dolor y síntomas psicofísicos relacionados con el proceso mismo **(28)**.

Por otro lado, al hablar de las intervenciones colectivas, siendo este uno de los énfasis de la psicología de salud, propende por la integración más activa en la formulación, diseño, implementación, evaluación y seguimiento de programas de promoción y mantenimiento de la salud y prevención (en todos los niveles) de la enfermedad oncológica que respondan a las necesidades en materia de educación para la salud, la adopción de estilos de vida saludables, la salud mental y la salud sexual y salud reproductiva; teniendo como punto de partida la comprensión de las particularidades y necesidades del contexto **(23,31)**. Siendo estas actividades unos de los pilares dentro de los Programas Nacionales para el Control Integral del cáncer como el del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) en USA o el Plan Decenal Para el Control del Cáncer en Colombia.

Finalmente, la apuesta de las instituciones de incluir en un profesional con posgrado en psicología de la salud, en pro de la salud mental, no solo de los pacientes y familiares, sino del recurso humano que trabaja día a día por brindar una atención humanizada y centrada en la persona. La decisión de incluir en su equipo de trabajo un psicólogo formado en el área de la salud, entendiendo las diferencias sustanciales pero fundamentales con aquellos formados específicamente en el campo clínico. Puesto que implica reconocer que tanto los comportamientos salutogénicos como patogénicos van más allá de lo psicológico; a reconocer que las intervenciones en contextos de salud tienen que ir más allá de abordar únicamente la enfermedad como un fenómeno aislado, y que, para lograr promover la calidad de vida en pacientes, en nuestro caso, con diagnóstico oncológico, implica considerar los múltiples ecosistemas en los cuales el paciente interactúa.

Psicooncología, entendiendo otras perspectivas del cáncer

Como ya se ha dicho, el trabajo transdisciplinario es una necesidad en el manejo del paciente crítica-

mente enfermo. El concepto de cáncer ha ido evolucionando con el paso de los años. Anteriormente era un tabú hablar de la enfermedad teniendo en cuenta que su diagnóstico era para muchos un sinónimo de muerte, incluso, la literatura expone que los miedos eran tan extremos que la palabra cáncer en algunos casos no fue pronunciada al paciente, como lo describe Tolstoi en La muerte de Ivan Lyich **(32)**.

Sin embargo, a medida que las investigaciones y los tratamientos han avanzado, se ha empezado a hablar un poco más, a compartir y discutir respuestas físicas y emocionales que surgen con el diagnóstico oncológico. Desde la década de 1950 organizaciones como la American Cancer Society con programas como "Reach to Recovery" comenzaron a prestar apoyo emocional a los pacientes. Se fomentaron los grupos de apoyo y las visitas de supervivientes a personas recién diagnosticadas con el fin de brindar acompañamiento emocional. Más adelante hospitales de gran reconocimiento como el Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York y el Dana Farber Cancer Institute en Boston, comenzaron las investigaciones sobre los factores psicológicos en el diagnóstico de cáncer y entre los dos hospitales con los equipos de psiquiatría comenzaron lo que hoy en día se conoce como Psicooncología **(33)**.

En 1984 se fundó la Sociedad Internacional de Psicooncología (IPOS por sus siglas en inglés) y se empezó a hablar de la subespecialidad de oncología psicosocial, con dos dimensiones importantes. La primera, conformada por la respuesta emocional del paciente, la familia, y todas las personas encargadas del cuidado en todas las etapas de la enfermedad. La segunda, en la que se incluyen los factores psicológicos, factores sociales y de comportamiento que pueden influir en la morbilidad y mortalidad de los pacientes con cáncer. A partir de entonces se reconoce la psicooncología como una subespecialidad que tiene como fin la promoción de la salud en el contexto de la enfermedad, el acompañamiento psicológico durante todas las etapas de la enfermedad, y más recientemente, se han asociado objetivos tales como la docencia y la investigación.

Y si bien, en el contexto del paciente con cáncer la prioridad muchas veces puede estar encaminada al tratamiento médico-quirúrgico oncoespecífico, la emergencia de la psicooncología como parte de la transdisciplinariedad en los hospitales oncológicos ha permitido la atención en cambios psicológicos y sociales que experimentan pacientes y familiares, contemplando además la importancia de garantizar un equipo humano que pueda atender desde diferentes perspectivas, las necesidades de una persona que atraviesa por la enfermedad **(34-35)**. Una de las funciones más valiosas que realiza la psicooncología traspasa al paciente y su familia, y tiene que ver con el trabajo que se teje con el equipo sanitario que atiende todo lo concerniente con el panorama oncológico, el cual propone altas demandas emocionales que pueden generar agotamiento, fatiga por compasión e incluso, llegar a la instauración del síndrome de burnout. El quehacer del psicooncólogo en esta esfera incluye constantes capacitaciones en torno a la comunicación de malas noticias, espacios de escucha activa en el que se exponga el dolor y demás sentimientos en relación a la pérdida de pacientes, y por supuesto, el ser un constante puente entre el equipo médico tratante, el paciente y la familia buscando una mejor adaptación a la condición actual, menores dificultades para la toma de decisiones y la construcción de un camino más afable para el afrontamiento de la enfermedad **(33)**.

Conclusiones

Entender la salud mental como la integración de diferentes frentes es prioritario y más aún en el contexto de la enfermedad oncológica, la cual plantea diferentes desafíos en el abordaje de pacientes, familias y equipos sanitarios, siendo todos actores fundamentales y que tienen necesidades que deben ser atendidas en el proceso de adaptación por el cual estén transitando.

Conocer sobre mecanismos psiconeuroinmunológicos acerca del cáncer y los trastornos de afecto es fundamental para poder comprender por qué la sintomatología afectiva de los pacientes oncológicos demanda visiones transdisciplinarias y de mayor complejidad y plantea entonces manejos con enfoque integrativo.

Construir equipos de salud mental de enlace es la apuesta a la que el sector sanitario debería apuntarle, buscando no solo impactar positivamente al paciente en su proceso de acompañamiento y abordaje, sino también, a su familia y al personal sanitario a cargo, quienes también se exponen a importantes demandas emocionales ante este escenario.

Referencias

1. *Miller AH, Ancoli-Israel S, Bower JE, Capuron L, Irwin MR. Neuroendocrine-immune mechanisms of behavioral comorbidities in patients with cancer. J Clin Oncol. 2008;26(6):971–82.*
2. *Mehnert-Theuerkauf A, Hufeld JM, Esser P, Goerling U, Hermann M, Zimmermann T, et al. Prevalence of mental disorders, psychosocial distress, and perceived need for psychosocial support in cancer patients and their relatives stratified by biopsychosocial factors: rationale, study design, and methods of a prospective multi-center observational cohort study (LUPE study). Front Psychol. 2023;14:1125545.*
3. *Carus P. LA METTRIE'S VIEW OF MAN AS A MACHINE [Internet]. Source: The Monist. 1913. [Consultado 23 de octubre 2022]. Disponible en: https://www.jstor.org/stable/27900430*
4. *Heru A. Foundations of Consultation-Liaison Psychiatry: The Bumpy Road to Specializationby Don R. Lipsitt, M.D. New York, Routledge, 2016, 314 pp., Am J Psychiatry. 2018;175(5):485–6.*
5. *Gitlin DF, Levenson JL, Lyketsos CG. Psychosomatic Medicine: A New Psychiatric Subspecialty. Acad Psychiatry. 2004;28(1):4-11.*
6. *González M, Carreño M. Psiquiatría de enlace y medicina de enlace, nuevos alcances. Rev Med Clin Las Condes. 2017;28(6):944-948.*
7. *Moncrieff J, Cooper RE, Stockmann T, Amendola S, Hengartner MP, Horowitz MA. The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. Mol Psychiatry. 2022;28(8):3243-3256.*
8. *Moncrieff J, Cooper RE, Stockmann T, Amendola S, Hengartner MP, Plöderl M, et al. The serotonin hypothesis of depression: both long discarded and still supported? Mol Psychiatry. 2023;28(8):3160-3163.*
9. *Liu Y, Tian S, Ning B, Huang T, Li Y, Wei Y. Stress and cancer: The mechanisms of immune dysregulation and management. Front Immunol. 202213:1032294.*
10. *Antoni MH, Lutgendorf SK, Cole SW, Dhabhar FS, Sephton SE, McDonald PG, et al. The influence of bio-behavioural factors on tumour biology: Pathways and mechanisms. Vol. 6, Nature Reviews Cancer. 2006. p. 240–8.*
11. *Lutgendorf SK, Sood AK, Antoni MH. Host factors and cancer progression: Biobehavioral signaling pathways and interventions. Vol. 28, Journal of Clinical Oncology. 2010. p. 4094–9.*
12. *Sánchez AVA, Ortiz MJM, Madrona AP, González CÁ, Ascencio RS, Cerezuela P. Co-prescription of antidepressants and tamoxifen: An issue to consider. Revista de Senologia y Patologia Mamaria. 2013;26(4):134–7.*
13. *Yu CL, Yang FC, Yang SN, Tseng PT, Stubbs B, Yeh TC, et al. Psilocybin for end-of-life anxiety symptoms: A systematic review and meta-analysis. Psychiatry Investig. 2021;18(10):958–67.*
14. *Vargas AS, Luís Â, Barroso M, Gallardo E, Pereira L. Psilocybin as a new approach to treat depression and anxiety in the context of life-threatening diseases-a systematic review and meta-analysis of clinical trials. Biomedicines. 2020;8(9):331.*
15. *Doss MK, Považan M, Rosenberg MD, Sepeda ND, Davis AK, Finan PH, et al. Psilocybin therapy increases cognitive and neural flexibility in patients with major depressive disorder. Transl Psychiatry.2021;11(1):574.*
16. *Griffiths RR, Johnson MW, Carducci MA, Umbricht A, Richards WA, Richards BD, et al. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. J Psychopharmacol. 2016;30(12):1181–97.*
17. *Carhart-Harris RL, Erritzoe D, Williams T, Stone JM, Reed LJ, Colasanti A, et al. Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109(6):2138–43.*
18. *Gattuso JJ, Perkins D, Ruffell S, Lawrence AJ, Hoyer D, Jacobson LH, et al. Default Mode Network Modulation by Psychedelics: A Systematic Review. Int J Neuropsychopharmacol. 2023;26(3):155–88.*
19. *Lince DF, Eugenia V. La psicología de la salud: antecedentes, definición y perspectivas. Rev Psi¬col Univ Antioq [Internet]. 2010 [Consultado 2023 Oct 22];2(1):57–71. Disponible en: http://pepsic. bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid =S2145-48922010000100005*
20. *Ros BZ. Experiencias en Psicología Hospitalaria [Internet]. ALFEPSI; 2016 [Consultado 2023 Oct 22]. Disponible en: https://www.alfepsi.org/wp-content/uploads/2011/11/Psicologia-Hospitalaria-Barbara-Zas.pdf*
21. *Organización Mundial de la Salud O. Adherencia a los tratamientos a largo plazo: pruebas para la acción [Internet]. 2004 [consultado 2023 Oct 22]. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/*

handle/10665.2/41182/adherencia-largo-plazo.pdf?sequence=1&isAllowed=y

22. *Sánchez YE. Modelos de cognición social y adherencia terapéutica en pacientes con cáncer [Internet]. Org.co. [consultado 2023 Oct 22]. Disponible en: http:// www.scielo.org.co/pdf/apl/v25n1/v25n1a3.pdf*

23. *Navas C, Villegas H, Hurtado R, Zapata E. Programa de intervención psicoeducativo para el apoyo del paciente con cáncer. Rev Venez Oncol [Internet]. 2007 [consultado 2023 Oct 22];19(1):84–93. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_artt ext &pid=S0798-05822007000100012*

24. *Wong VCL, Benavides DH, Martínez MP. Terapia breve centrada en soluciones y terapia de aceptación y compromiso para la depresión. Rev Arbitr Interdiscip Koin [Internet]. 2022 [consultado 2023 Oct 22];7(1):516–618. Disponible en: https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8552209*

25. *Ghorbani V, Zanjani Z, Omidi A, Sarvizadeh M. Efficacy of acceptance and commitment therapy (ACT) on depression, pain acceptance, and psychological flexibility in married women with breast cancer: a pre- and post-test clinical trial. Trends Psychiatry Psychother [Internet]. 2021 [consultado 2023 Oct 22];43(2):126. Disponible en: http://dx.doi.org/10.47626/2237-6089-2020-0022*

26. *Pastor J. Efectividad de la terapia breve centrada en soluciones en contextos clínicos: Una revisión sistemática. [Tenerife, España]: Universidad de La Laguna; 2022.*

27. *Mathew A, Doorenbos AZ, Jang MK, Hershberger PE. Acceptance and commitment therapy in adult cancer survivors: a systematic review and conceptual model. J Cancer Surviv. 2021;15(3):427–51. http://dx.doi. org/10.1007/s11764-020-00938-z*

28. *Mehta R, Sharma K, Potters L, Wernicke AG, Parashar B. Evidence for the role of mindfulness in cancer: Benefits and techniques. Cureus. 2019;11(5):e4629. http://dx.doi.org/10.7759/cureus.4629*

29. *Ortiz P M, Ortiz P E. Psicología de la salud: Una clave para comprender el fenómeno de la adherencia terapéutica. Rev Med Chil [Internet]. 2007 [consultado 2023 Oct 22];135(5):647–52. Diaponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext &pid=S0034-98872007000500014*

30. *Daniels S. Cognitive behavior therapy for patients with cancer. J Adv Pract Oncol. 2015;6(1):54.*

31. *Lopez, Violet & Klainin-Yobas, Piyanee. Health Promotion Among Cancer Patients: Innovative Interventions. In: Haugan, Gørill & Eriksson, Monica, editors. Health Promotion in Health Care – Vital Theories and Research. Springer; 2021. p. 227–44.*

32. *Holland, J. C. Psycho-oncology: Overview, obstacles and opportunities. Psychooncology, 2018;27(5):1364–1376.*

33. *Die Trill, M. Psico-oncología. Aula de Estudios Sanitarios: Madrid, 2003.*

34. *Die Trill, M. Die Trill J, Die Goyanes A. Historia Internacional de Psicooncologia. En: Die Trill M, editor. Manual de Psicooncología. Madrid; Editorial Ades,2003. 21-40.*

35. *National Comprehensive Cancer Network. Distress management. Clinical practice guidelines. J Natl Compr Canc Netw. 2003;1(3): 344-374.*

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Avances presentes y futuros en el tratamiento de melanoma cutáneo

Present and future advances in the treatment of cutaneous melanoma

María Alejandra Bravo[1,2], William Mantilla[1,2], Vaneza Ávila[2,3], Andrea Russi[4], Sergio Cervera-Bonilla[1,2].

1. Unidad Funcional Clínica de cáncer de seno y tumores de tejidos blandos, 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 de Hospitalización, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.
4. Unidad de Oncología Clínica, Centro Javeriano de Oncología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

Resumen

El melanoma es un cáncer con una incidencia cada vez mayor en los países occidentales y con alta mortalidad. A pesar de los avances en la terapia dirigida, la inmunoterapia y la terapia celular adaptativa durante la última década, persisten las bajas tasas de supervivencia. Es esencial implementar estudios, que incluyan avances en el análisis genómico de diferentes vías moleculares relacionadas, de terapia dirigida y el manejo de mecanismos de resistencia a la inmunoterapia. Esta revisión analiza el panorama actual de las modalidades de tratamiento en diversos entornos del melanoma cutáneo desde la etapa temprana hasta la enfermedad localmente avanzada y metastásica, además de los avances futuros en el desarrollo y la evolución de nuevos tratamientos. Estos aspectos cubren técnicas quirúrgicas, terapias locales, dirigidas, genéticas e inmunoterapia, y la comprensión de los mecanismos y el manejo de la resistencia a los inhibidores de los puntos de control inmunológico.

Palabras claves: Melanoma; Inmunoterapia; Cirugía; Terapia Dirigida.

Recibido:
Enero 15, 2024

Aceptado:
Enero 18, 2024

Correspondencia:
mbravo@fctic.org

DOI: 10.56050/01205498.2383

Abstract

Melanoma is a cancer with increasing incidence in the Western countries with high mortality. Despite advances in targeted therapy, immunotherapy, and adaptive cell therapy over the last decade, low survival rates persist. Implementing studies, including advances in genomic analysis of related molecular pathways, targeted therapy, and managing resistance mechanisms to immunotherapy, is essential. This review analyzes the current landscape of treatment modalities in various settings of cutaneous melanoma from the early stage to locally advanced and metastatic disease, in addition to future advances in developing and evolving new treatments. These aspects cover surgical techniques, local, targeted, gene, and immunotherapy, and understanding the mechanisms and management of resistance to immune checkpoint inhibitors.

Keywords: Melanoma; Immunotherapy; Surgery; Targeted Therapy.

Introducción

El melanoma es la forma más agresiva de cáncer de piel, los melanomas cutáneos son los más comunes y suelen estar relacionados con la exposición a los rayos ultravioleta y una mayor carga mutacional del tumor, lo que contribuye a una alta inmunogenicidad **(1)** y lo hace el tumor sólido donde la génesis de la inmunoterapia (IO) tuvo su origen hace más de una década. Sin embargo, y aunque las medianas de sobrevida en el seguimiento a 7,5 años sean cercanas al 50% para los pacientes metastásicos que usaron la combinación de inhibidores de la proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (CTLA4) y la proteína de muerte celular programada 1 (PD1), la gran mayoría progresa y desarrollan mecanismos de resistencia **(2)**. En la era de la medicina de precisión entender los mecanismos de desarrollo del melanoma y por ende potenciales blancos terapéuticos es fundamental a la hora de mejorar los desenlaces de los pacientes con la enfermedad. En diferentes registros alrededor del mundo cerca del 50% de los pacientes tiene una mutación de BRAF, esta alteración en la vía de señalización de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) termina otorgando al tumor ventajas en supervivencia y resistencia a la muerte tumoral **(3)**. Al igual que la inmunoterapia, el uso de inhibidores de BRAF/MEK ha sido un hito en el avance del tratamiento del melanoma. La combinación de estas estrategias, al igual que el advenimiento de otras modalidades de tratamientos como la IO a través de linfocitos infiltrantes de tumor (TILS) modificados para la terapia celular adoptiva (ACT) y de estrategias empleadas en otros tumores sólidos como el uso de IO más antiangiogénicos surgen diariamente por la necesidad continua de optimizar los desenlaces en la enfermedad **(2)**. En este artículo de revisión se pretende hacer una aproximación concisa en los principales avances en el tratamiento del melanoma en sus diferentes etapas de tratamiento.

Avances en cirugía

Durante las últimas décadas se ha logrado ir de la mano con las estrategias de los tratamientos oncológicos tanto médicos como quirúrgicos, en el desescalamiento terapéutico del manejo del melanoma cutáneo invasivo temprano y localmente avanzado, ofreciendo los mismos resultados oncológicos, disminuyendo las secuelas y/o complicaciones de estos. A inicios del siglo XX la estrategia quirúrgica del manejo del melanoma se basaba en ofrecer el manejo quirúrgico con resección ampliada (más de 5 cm de margen oncológico del borde de la lesión primaria) o amputación, con linfa-

denectomías electivas de las áreas regionales de drenaje linfático en todos los pacientes con dicha patología, de acuerdo a la descripción clínica por Frederick Eve en 1903 y William Handley en 1905, cuyas propuestas fueron la base del manejo quirúrgico del melanoma, pero que con los estudios clínicos de finales de siglo XX e inicios del XXI, se ha logrado determinar estrategias de tratamiento balanceando eficacia con morbilidad **(4)**.

El objetivo primario del manejo quirúrgico de la lesión primaria es el control duradero de la enfermedad, en especial en quienes están libres de enfermedad metastásica regional y/o sistémica. Los mecanismos de recurrencia local están determinados por: resección incompleta del tumor primario, resección incompleta de nidos separados de células melanocíticas tumorales (nódulos satélites y/o metástasis en tránsito), segundos melanomas primarios y diseminación hematógena **(5)**. La resección quirúrgica de la lesión primaria con márgenes amplios puede ser la estrategia más efectiva, debido a que impacta en los dos primeros mecanismos, y posiblemente del tercero por el área de cancerización a la que posible ha estado expuesto como etiología de esta lesión **(6)**. Extrapolando la experiencia inicial, de márgenes tan amplios como 5 cm, a la actual mínima de 1 cm, genera el uso de injertos de piel para el cierre, aumento de tasas de infección de sitio operatorio o incluso morbilidad asociada por pérdida de función, ha sido imperativo establecer estudios clínicos que impacten en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) **(7)**.

Márgenes de resección quirúrgica

El margen oncológico de la lesión primaria se ha determinado basándose en el grosor del tumor (Breslow) definido como la medida desde el estrato granuloso de la epidermis hasta la célula tumoral más profunda; el grosor tumoral es el factor pronóstico más importante para recurrencia local. Dicho diagnóstico se debe realizar mediante la medición de éste con una biopsia representativa en sacabocado o mediante biopsia incisional, ya que para su evaluación adecuada se requiere incluir parte del tejido celular subcutáneo, estrategia como la biopsia mediante "afeitado" (shaving) no permite evaluar. Este grosor permite estratificar al melanoma cutáneo en melanoma delgado (<1 mm), intermedio (1-4 mm) y grueso (>4 mm) **(8)**. Para el melanoma delgado, con Breslow menor de 1 mm, la tasa de recurrencia global es menor de 6% posterior a la resección con margen oncológico de 1 cm, este margen es la recomendación actual por las guías de consensos internacionales (EORTC, NCCN) **(9)**. En cuanto al melanoma de grosor intermedio y grueso, 1-4 mm y > 4 mm de Breslow respectivamente, se han realizado estudios clínicos multicéntricos aleatorios para melanoma en tronco y extremidades comparando márgenes oncológicos entre 1 cm y hasta 4 cm **(8)**. El metaanálisis de Hanna que incluyó 4.579 pacientes de siete estudios clínicos aleatorizados no demostró diferencias estadísticamente significativas entre el margen oncológico estrecho (1-2 cm) y el amplio (3-5 cm) en recurrencia locorregional o a distancia, muerte o muerte debida al melanoma; el margen oncológico mayor a 2 cm vs. 4 cm en melanomas gruesos no demostró diferencias estadísticamente significativas **(10)**.

Lo que aun está en discusión es el margen de 1 cm en melanomas intermedios, cuyos estudios dan como márgenes posibles, dependiendo las características anatómicas; está en curso el estudio clínico aleatorizado MelMart-II donde comparan el margen de 1 cm vs. 2 cm en melanomas intermedios (T2b-T4b, 8° edición de AJCC), el cual está en fase de reclutamiento **(11)**.

Manejo ganglionar regional

Como se mencionó inicialmente, las estrategias a inicios del siglo XX, el manejo era linfadenectomías electivas; posteriormente se logró determinar una mejor evaluación nodal mediante la biopsia de ganglio centinela por Morton, disminuyendo la morbilidad del procedimiento. Esta última estrategia es el estándar de manejo actual para el melanoma cutáneo invasivo **(12)**. La biopsia de ganglio centinela es un procedimiento diagnóstico, indicado en los melanomas cutáneos con Breslow mayor o igual a 1 mm o mayor de 0,8 mm con características de alto riesgo (ulceración, alta tasa mitótica

o invasión linfovascular), con ganglio negativo, es decir, que tanto clínica como imaginológicamente no sugiera la presencia de enfermedad metastásica nodal en el área de drenaje linfático regional. El compromiso del ganglio centinela es un factor pronóstico independiente para la supervivencia enfermedad específica, y suministra información precisa para su estadificación, y permite determinar si se beneficia de completar la linfadenectomía y/o la terapia sistémica adyuvante. En aquellos pacientes con ganglio centinela negativo, no requiere procedimientos quirúrgicos adicionales **(13)**.

El pacientes con micrometástasis en el ganglio centinela, de acuerdo a los estudios DeCOG y MSLT-II, no hubo un impacto en supervivencia enfermedad especifica ni en supervivencia global (SG) al comparar aquellos pacientes llevados a observación comparado con aquellos llevados a linfadenectomía inmediata: el DeCOG el 68% de los pacientes del brazo de observación estaban libres de enfermedad metastásica a distancia comparado con el 65% del brazo de linfadenectomía, y en el estudio MSLT-II, el 86% de los pacientes de ambos brazos comparadores estaban vivos luego de tres años de seguimiento, aunque la linfadenectomía completa si proporcionó información pronóstica adicional y mejoró el control regional a expensas de una mayor morbilidad, complicaciones de la herida, síntomas neurológicos y linfedema a largo plazo. Por lo tanto, en aquellos pacientes con compromiso micrometastásico nodal, a la luz se una junta multidisciplinaria y exponiendo con el paciente las alternativas de tratamiento, ofrecer como alternativa a la linfadenectomía, el seguimiento imaginológico mediante ecografía del área nodal regional periódicamente, cada 4 meses asegurando el inicio temprano de la terapia sistémica adyuvante, y en caso de recurrencia ganglionar sin evidencia de compromiso sistémico llevar a la linfadenectomía; pero en aquellos pacientes en quienes no es posible un seguimiento estricto, llevar a la linfadenectomía regional es la mejor estrategia terapéutica **(14,15)**.

Avances en terapia local

Existen dos escenarios en los que el compromiso local no puede ser llevado a manejo quirúrgico: 1) pacientes con recurrencias locales no susceptibles por extensión, cirugía previa, o comorbilidades, y 2) metástasis en tránsito, el cual como su nombre lo indica se caracteriza por múltiples lesiones diseminadas que comprometen la piel, de forma discontinua en diferentes extensiones lo cual imposibilita la resección primaria. Estas formas de presentación clínica se encuentran en aproximadamente el 10% de los diagnósticos, siendo la frecuencia hasta del 31% cuando más de 3 ganglios están comprometidos. Para estos pacientes se ha usado la aplicación local intra lesional de diferentes sustancias, junto con un procedimiento denominado perfusión aislada de extremidad. **(16)**, estos tratamientos además de buscar el control oncológico tienen como objetivo mejorar la calidad de vida de los pacientes, ya que las lesiones por melanoma pueden ser muy sintomáticas por sangrado, infección y limitación funcional **(17)**.

Dentro de las terapias locales están la perfusión aislada de la extremidad y la infusión aislada, ambas se realizan bajo anestesia general, requieren la canulación de la extremidad afectada clásicamente se realiza una linfadenectomía de forma concurrente, luego se coloca un torniquete proximal y se inicia la aplicación de la quimioterapia, se diferencian en que la perfusión incluye la hipertermia con un objetivo de 40 °C, mientras que en la infusión solo se aplica el antineoplásico **(18)**. El Melfalán es el fármaco estándar para la quimioterapia regional debido a su rápida absorción por las células y porque su mecanismo de acción es independiente del ciclo celular, otros agentes que se han utilizado incluyen dactinomicina, factor de necrosis tumoral (TNF), cisplatino, dacarbazina y temozolamida, aunque no se ha demostrado ninguna ventaja al combinar cualquiera de estos agentes con melfalán **(19)**. No existen ensayos clínicos aleatorios que comparen la perfusión con la infusión, siendo la primera más complicada y asociada con más toxicidad, en general la tasa de respuesta con ambas terapias es superior al 50% para disminución del tamaño de lesiones por lo cual la decisión se basa en la experiencia del centro **(20)**.

De igual forma se ha usado la inyección local de diferentes sustancias tales como factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos (GM-CSF)

(intensifica la inmunidad tumoral),el talimogene laherparepvec (T-VEC un agente que usa virus herpes simplex para inducir lisis tumoral además de favorecer la liberación de GM-CSF), interleuquina-2 (IL-2), BCG (bacillus Calmette-Guerin) y rosa de bengala (un derivado de la fluoresceína que produce necrosis sin desnaturalizar proteínas lo cual parece mejorar la presentación antigénica) **(21)**. La eficacia de cada una de estas terapias se observa en la **Tabla 1**. La selección del método dependerá de la disponibilidad y experiencia del centro, siendo la de mayor evidencia el T-VEC.

Avances en terapia dirigida

La terapia dirigida es un enfoque terapéutico utilizado en melanoma que se basa en el uso de medicamentos que actúan sobre las alteraciones genéticas presentes en la vía RAS/RAF/MEK/ERK. Se ha demostrado que esta terapia tiene resultados favorables en el pronóstico del melanoma con mutaciones específicas, donde los inhibidores de tirosina quinasa de acción molecular actúan en BRAF, MEK, NRAS, KRAS, HRAS y c-Kit **(31)**. En el melanoma cutáneo, aproximadamente entre el 40% al 60% de los casos presentan una mutación en el gen BRAF y el 8% del gen MEK. La mutación más común es BRAF, es la sustitución de valina por ácido glutámico en el codón V600E del exón 15 **(32)**. También se han estudiado otras 60 mutaciones en el dominio quinasa de BRAF, como V600D, V600K, V600E2 y V600R, las cuales representan el 20% de las mutaciones en el melanoma avanzado **(32)**. El gen BRAF codifica proteínas RAF, que forman parte de la vía MAPK y que regulan mecanismos celulares como la proliferación, diferenciación y supervivencia celular **(33)**. La identificación de la mutación BRAF en 2002 generó un gran interés en el desarrollo de inhibidores de BRAF, como el vemurafenib, encorafenib y dabrafenib **(32)**.

El vemurafenib y el dabrafenib fueron aprobados después de los resultados de los ensayos clínicos BRIM-3 y BREAK-3, que compararon estos inhibidores de BRAF en monoterapia con dacarbazina en el tratamiento del melanoma avanzado. Los resultados demostraron una mayor SG, SLP y tasas de respuesta más altas en los pacientes tratados con los inhibidores de BRAF **(34,35)**. Pero, pese a las respuestas iniciales, se presenta recaída a los 6 meses por el desarrollo de resistencia, lo que llevó al uso de inhibidores de MEK para potenciar el efecto de la vía de señalización MAPK **(33)**. Los inhibidores de MEK, como el trametinib, cobimetinib

Agente inyección	Estudios clínicos	Tasa de respuesta	
T-VEC Tamlimogen Laherparepvec (T-VEC)	Ensayo clínico Fase III **(22)**	Lesiones inyectadas: disminución de tamaño >50% en el 64%	Lesiones sin inyectar: Disminución de tamaño >50% en el 32% no visceral y 15% visceral
IL-2	Fase II. estudios no comparativos, incluyendo fase II, análisis observacionales retrospectivos **(23,24,25,26)**	Respuesta completa 67%-96% ≥80% dérmicas y 73% subcutáneas	Sin respuesta en lesiones no inyectadas
BCG	>10 estudios retrospectivos, 1 estudio prospectivo **(27)**	Lesiones inyectadas respuesta completa 90% dérmicas, 45% subcutáneas	Ocasionales respuestas observadas
Rosa de Bengala	Ensayo Fase I y Fase II **(28,29)**	Tasa de respuesta 46% a 58%.	Respuesta global 27%

Tabla 1. Estudios de terapias locales en melanoma. Adaptado de la referencia 30.

y binimetinib, tienen una acción limitada en monoterapia, pero se ha demostrado que su combinación con inhibidores de BRAF es eficaz en el tratamiento del melanoma avanzado. Además, estudios como CoBRIM (cobimetinib con vemurafenib), COLOMBUS (encorafenib con binimetinib) y COMBI-D (trametinib con dabrafenib) han mostrado resultados superiores en supervivencia libre de progresión (SLP), con un perfil de seguridad favorable para la terapia combinada **(36,37,38)**. En el caso del melanoma avanzado con metástasis cerebrales y la mutación BRAFV600, el estudio COMBI-MB (trametinib con dabrafenib) ha demostrado una tasa de respuesta intracraneal del 52% **(39)**.

Se han realizado estudios para evaluar estrategias de tratamiento con terapia neoadyuvante en ensayos clínicos fase II, con resultados prometedores en terapias dirigidas para la enfermedad resecable asociado a mutación del gen BRAF, pero los datos actuales son insuficientes se encuentran en curso NCT02231775 por Amaria et al., NEOCOMBI y REDACTOR con terapia dirigida neoadyuvante con la combinación dabrafenib y trametinib neoadyuvante melanoma resecable en estadio III y IV **(40)**. En terapia adyuvante en melanoma con el estudio BRIM-8, con vemurafenib en monoterapia con impacto en SLP, pero sin efecto en la SG y con un mayor índice de toxicidad, por lo tanto, la monoterapia con inhibidor de BRAF no es recomendada **(41)**. Por otro lado, el estudio COMBI-AD, que evalúo en adyuvancia la terapia combinada de dabrafenib con trametinib frente a placebo en melanoma en estadio III con mutación del gen BRAFV600E/K, mostró resultados favorables en SG y ha sido aprobado por la FDA para su uso en pacientes con compromiso ganglionar y resección completa como una opción de tratamiento **(42)**.

Los estudios clínicos de combinaciones de inhibidores del BRAF/MEK con adición de inhibidores del punto de control inmunológico en melanoma avanzado mutado por BRAF V600E sin tratamiento, son el KEYNOTE 022 (dabrafenib con trametinib y pembrolizumab), COMBI I (dabrafenib con trametinib y spartalizumab) e IMspire150 (vemurafenib más combimetinib y atezolizumab), con desenlace significativo preliminar en SLP, sin embargo, las terapias combinadas parecen aumentar la toxicidad. Se requiere una evaluación completa del beneficio a largo plazo de las terapias combinadas en ensayos clínicos en curso para determinar su viabilidad **(43,44,45)**. Una de las terapias dirigidas con avance para el melanoma es el lenvatinib, un potente inhibidor multiquinasa que suprime selectivamente el factor de crecimiento endotelial vascular y los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos. La terapia combinada con lenvatinib y el anti-PD-1 inhibió significativamente el crecimiento tumoral en modelos murinos asociados con un aumento de la afluencia de células T, incluidas las células T CD8+ **(46)**. El ensayo clínico fase II LEAP04 con lenvatinib más pembrolizumab proporciona respuestas clínicamente significativas y duraderas en pacientes con melanoma avanzado con progresión confirmada con terapia previa a inhibidores de PD-1/L1, el perfil de seguridad fue el esperado **(47)**.

El gen KIT, es un proto-oncogen que codifica un receptor transmembrana tipo III de tirosina quinasa llamado c-KIT y representan el 5%-10% de las mutaciones en melanoma. Durante el desarrollo normal de los melanocitos, la expresión de c-KIT se conoce, y su activación constitutiva se produce a través de amplificaciones o mutaciones de activación. Esto resulta en la inducción de las vías MAPK y PI3K/AKT **(48)**. Se ha demostrado que los agentes dirigidos por KIT, como el imatinib brinda beneficios a los pacientes cuyos tumores albergan mutaciones en el gen KIT. Sin embargo, no se ha demostrado un beneficio en casos de sobreexpresión de KIT en melanoma y no se han realizado ensayos aleatorios para evaluar el impacto en SG y SLP. Por estas razones, el imatinib no se incluye como agente preferido, incluso para pacientes con mutaciones de c-kit presentes, pero puede ser útil para aquellos que no son elegibles o no responden a terapias más efectivas, como los inhibidores de punto de control inmunitario o la terapia dirigida a BRAF **(49)**.

El oncogén RAS, con sus mutaciones de activación en las proteínas Ras GTPase y sus efectos en las vías MAPK y PI3K/AKT. En melanoma, la isoforma NRAS es la más comúnmente presente, con tasas de mutación de aproximadamente 13%-25%

y se relacionan con un pronóstico más agresivo, incluyendo tasas elevadas de afectación visceral y metastásica del sistema nervioso central **(50)**. El tratamiento para pacientes con melanoma avanzado que albergan mutaciones de NRAS sigue siendo controvertido, ya que no existen terapias dirigidas definidas con beneficios clínicos demostrados. Actualmente ha demostrado beneficio en supervivencia global, la combinación de regímenes de un solo agente los inhibidores de MEK y el punto de control inmunológico. La investigación actual se centra en biomarcadores y opciones terapéuticas específicas para las mutaciones de NRAS en melanoma, con esfuerzos prospectivos en curso para desarrollar estrategias más efectivas (**Figura 1**) **(51)**.

Avances en Inmunoterapia

La modulación del sistema inmunológico para el tratamiento del cáncer tuvo su auge en el melanoma metastásico **(1)**. En 2011 se aprobó el uso del inhibidor de CTLA 4 ipilimumab en melanoma metastásico, siendo el primer punto de chequeo inmunitario identificado que demostró superioridad en mejorar la SLP y la SG en combinación con quimioterapia versus quimioterapia **(52)**. Su uso en escenarios más tempranos de la enfermedad como la adyuvancia en comparación con altas dosis de interferón-α se dieron en 2015 **(53)**. En 2014 se aprobó el uso de los inhibidores de PD1 **(53-56)** pembrolizumab y nivolumab. El estudio KEYNOTE-001, que exploró el uso de pembrolizumab en varios tumores sólidos avanzados, fue el primero en señalar la eficacia potencial en el tratamiento del melanoma avanzado **(54)**. Posteriormente, pembrolizumab se comparó con ipilimumab en el tratamiento del melanoma avanzado en el estudio KEYNOTE-006, y demostró una mejor SLP (HR 0,58) y una mejor SG (HR 0.63) **(55)**.

Como ocurrió con el ipilimumab una vez establecida su superioridad en enfermedad metastásica, el pembrolizumab se empezó a utilizar en el entorno adyuvante para pacientes estadio III de alto

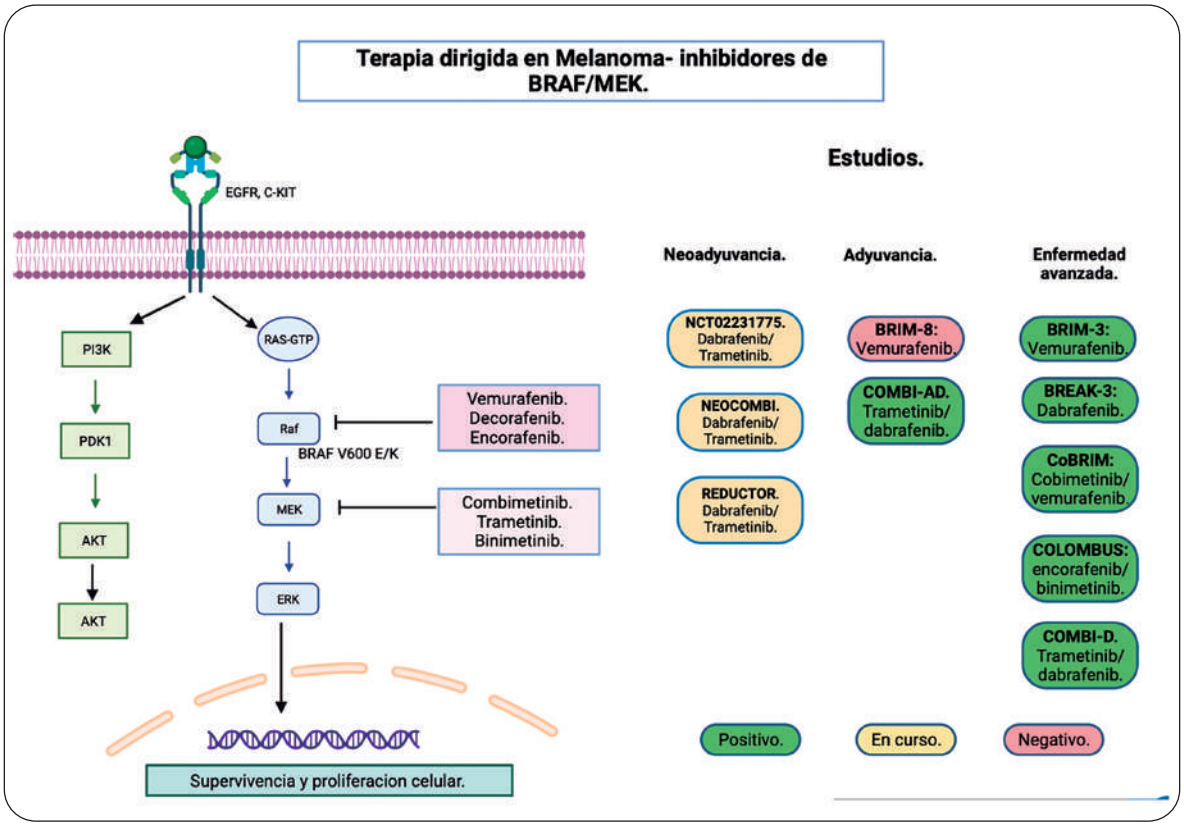


Figura 1. Terapias dirigidas en melanoma inhibidores de BRAF/MEK.

riesgo. El estudio KEYNOTE-054 **(59)** comparó pembrolizumab con placebo en pacientes resecados con enfermedad de estadio IIIA con metástasis nodales >1mm o estadio IIIB-C. Los resultados demostraron una sobrevida libre de recurrecia (SLR) significativamente mayor que el placebo (75,4% *vs*. 61,0% a 1 año, respectivamente). Por su parte el estudio KEYNOTE-716 evaluó la existencia de beneficios clínicos como terapia adyuvante para pacientes con melanoma estadio II de alto riesgo en comparación con placebo. El alto riesgo se definió como melanoma de estadio IIB o IIC, en quienes se demostró una reducción significativa SLR o la mortalidad (HR 0,61, IC95% 0,45-0,82) **(60)**.

En 2012, se publicaron los resultados de un ensayo de fase 1 que demostraba la actividad de nivolumab, en pacientes con tumores sólidos avanzados, incluido el melanoma **(61)**. En el estudio CheckMate-037, se comparó nivolumab con quimioterapia, demostraron una mejor tasa de respuesta global (TRG) 27% *vs*. 10%, y respuestas duraderas de 32 *vs*. 13 meses **(62)**. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SLP ni en la SG. El nivolumab luego se comparó con dacarbazina en una población de pacientes con melanoma avanzado no tratados previamente en el estudio CheckMate 066 **(55,56)**. En esta población, el nivolumab demostró una mejora significativa en SG a 1 año del 72,9% *vs*. 42,1% (HR 0,42) y de la SLP 5,1 meses *vs*. 2,2 meses (HR 0,43). Un análisis de seguimiento a 5 años de estos pacientes ratificó la mejoría en los resultados a largo plazo considerando la SLP, SG y la TRG para los pacientes tratados con nivolumab en comparación con dacarbazina **(63)**. Al igual que el pembrolizumab, el nivolumab también ha sido aprobado para su uso como terapia adyuvante. El estudio CheckMate-238 comparó ipilimumab con nivolumab después de una resección completa en pacientes con melanoma de estadio IIIB, IIIC o IV, demostrando mejores desenlaces en la SLR (HR 0,66 a los 2 años) **(64)**.

Terapia combinada

Considerando los mecanismos de acción diferentes y potencialmente complementarios del bloqueo de CTLA-4 y PD-1, la combinación de estos fármacos se llevó a cabo, logrando efectos más duraderos a largo plazo al coste de mayores efectos adversos inmunomediados **(52)**. En 2013, se publicaron los datos del estudio de fase I que utilizó nivolumab (1 mg/kg) e ipilimumab (3 mg/kg) con un nivel aceptable de eventos adversos **(65)**. Siguiendo estos resultados, se comparó la combinación de ipilimumab y nivolumab versus la monoterapia con ipilimumab en pacientes no tratados previamente con melanoma en estadio III o IV irresecable. Los pacientes que recibieron la terapia combinada mostraron mejores TRG (61% *vs*. 11%, respectivamente) y SLP (HR 0,40 IC95% 0,23-0,68) **(66)**, resultados que llevaron a la combinación a consolidarse como una de las estrategias ideales para terapia de primera línea en melanoma avanzado. Lo anterior es especialmente recomendado para pacientes con características clínicas que sugieren una enfermedad agresiva incluyen niveles elevados de lactato deshidrogenasa (LDH), primarios acrales, metástasis cerebrales y hepáticas u otras lesiones sistémicas sintomáticas.

El estudio CheckMate-067 investigó en un diseño fase III la eficacia clínica de la combinación de ipilimumab y nivolumab en comparación con cada agente por separado. La terapia combinada mejoró la SLP y SG en comparación con el ipilimumab en monoterapia y en comparación con la monoterapia de nivolumab **(67)**. Los resultados a largo plazo (6,5 años) han mostrado una mediana de SG de 72,1 meses para el grupo de ipilimumab y nivolumab, 36,9 meses para la monoterapia con nivolumab y 19,9 meses para el ipilimumab **(68)**. La combinación también ha sido estudiada en la adyuvancia, con ventajas no claras en comparación con el nivolumab monoterapia. Si bien en el estudio IMMUNED el impacto de la combinación de ipilimumab y nivolumab versus la monoterapia con nivolumab o placebo en pacientes con melanoma en estadio IV resecado mostró un beneficio significativo en la SLR comparado con placebo de 75% *vs*. 32% a 1 año respectivamente **(69)** y también mejoró la SG en comparación con el placebo a 4 años 84 *vs*. 63% (HR 0,41 IC 0,17 al 0,99), los desenlaces no fueron estadísticamente significativos con respecto al brazo comparador con nivolumab. De forma similar, el papel de la combinación

en adyuvancia en el estudio CheckMate-915 no fue positivo. En este, la combinación se comparó con la monoterapia con nivolumab en pacientes con melanoma estadio IIIB-IV durante un año después de la resección, con reducción de la dosis de ipilimumab (1 mg/kg) y una frecuencia de cada 6 semanas durante todo el período de tratamiento. La combinación no demostró una mejora en la SLR en comparación con la monoterapia de nivolumab 64,6% y 63,2%, respectivamente después de 2 años de seguimiento **(70)**.

Existe poca información sobre la secuenciación de tratamiento en paciente con mutaciones de BRAF. El uso de inhibidores de BRAF y MEK en el melanoma comenzó en el entorno metastásico, donde hasta hace poco su prescripción en primera línea se consideraba tan buena como el uso de inmunoterapia, sin estudios comparativos directos después de tener en cuenta la carga de enfermedad del paciente y los tratamientos previos. El DREAMseq, abordó por primera vez el beneficio potencial de secuenciar a pacientes metastásicos sin tratamiento previo con inmunoterapia dual con nivolumab e ipilimumab e inhibidores de BRAF-MEK con dabrafenib y trametinib a la progresión, para determinar cuál secuencia de tratamiento tiene la mejor eficacia **(71)**. Se observó un beneficio significativo en la SG de los pacientes tratados con la combinación de nivolumab/ipilimumab primero 71,8% *vs*. 51,5%, respectivamente a 2 años. La combinación nivolumab/ipilimumab empleado en segunda línea tras anti BRAF/MEK mostró una TRG significativamente más baja (29,6%) **(70)**.

En los últimos años han surgido nuevas combinaciones de inmunoterapia con nivolumab y otros blancos de la evasión inmunitaria. El relatlimab es un anticuerpo monoclonal IgG4 contra el gen de activación de linfocitos-3 (LAG-3). En el estudio RELATIVITY-047 la combinación de nivolumab y relatlimab *vs*. nivolumab se evalúo en pacientes con melanoma estadio III y IV no resecables sin tratamiento previo. La SLP fue mejor con la combinación *vs*. nivolumab 10,1 y 4,6 meses respectivamente, con una ventaja aun mayor para los pacientes PD-L1 y LAG-3 positivos, y una tasa de efectos adversos grado 3 mucho menor con nivolumab ipilimumab **(72)**.

Efectos adversos

Aunque son innegables los avances significativos en la SG de los pacientes con melanoma avanzado gracias al uso de la inmunoterapia, es importante abordar la preocupación por los eventos adversos de grado ≥3. Estos pueden llegar a afectar a cerca del 15% de los pacientes que emplean un anti PD-1 en monoterapia y a la mitad de los pacientes tratados con un bloqueo combinado de los puntos de control inmunitario, exceptuando la reciente combinación con relatlimab mencionada anteriormente (efectos adversos grado 2) **(53)**.

Los efectos adversos de la inmunoterapia pueden tener una variedad de presentaciones, afectando cualquier sistema y órganos (más a menudo la piel, el colon, el sistema endocrino y el hígado), y su manejo requiere un reconocimiento y tratamiento rápidos, que pueden ser diferentes de la enfermedad autoinmune que imita **(73)**. Normalmente, tienen un inicio tardío y una duración prolongada, incluso permanente, lo que limita su uso en algunos grupos de pacientes.

Los corticoesteroides han sido el pilar histórico del tratamiento de los efectos inmunomediados, en conjunto con algunas otras terapias inmunomoduladoras con datos derivados de su uso en enfermedades reumatológicas **(74)**. Se ha observado que niveles elevados de IL-6 se relacionan con un pronóstico desfavorable y un mayor riesgo de experimentar eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario durante el tratamiento con inmunoterapia pacientes con melanoma **(53)**. Lo anterior ha sido la base para estudiar la incorporación del tocilizumab, un anticuerpo monoclonal contra el IL-6, a la terapia con nivolumab e ipilimumab, logrando en resultados preliminares reducir la tasa de efectos adversos grado 3 a casi la mitad **(75)**. Se requiere de datos más robustos y nuevas estrategias de tratamiento que ayuden a mitigar los efectos adversos de la inmunoterapia sin afectar su efectividad.

Neoadyuvancia

Recientemente existe un interés creciente por el uso de inmunoterapia neoadyuvante, suponiendo ofrece varias ventajas potenciales, incluida la acti-

vación de linfocitos infiltrantes de tumores in situ permitiendo estudiar parámetros inmunológicos antes y después del tratamiento que pueden predecir la respuesta al mismo, mayores tasas de respuesta patológica completa, el potencial de erradicar la enfermedad a distancia clínicamente oculta en un momento anterior, y el potencial de disminuir la morbilidad quirúrgica al reducir el tumor antes de resección **(76)**. Particularmente en pacientes con mutaciones de BRAF que no logran una buena respuesta, reflejando algún grado de resistencia a la inmunoterapia, se puede mejorar sus resultados con terapia adyuvante dirigida anti BRAF/MEK.

En el SWOG S1801 se comparó el pembrolizumab neoadyuvante con el pembrolizumab adyuvante en pacientes con melanoma resecable de estadio IIIB-IV. Cerca de la mitad de los pacientes fueron aleatorizados para recibir pembrolizumab neoadyuvante cada 3 semanas durante 3 ciclos, seguido de resección y luego 15 ciclos adicionales de pembrolizumab postoperatorio versus cirugía de entrada seguida de 18 ciclos de pembrolizumab cada 3 semanas adyuvante. Los resultados indicaron un beneficio significativo de pembrolizumab en la supervivencia libre de eventos (EFS, recurrencia o progresión) para el grupo de neoadyuvancia (HR 0,59, IC95% 0,40-0,86) **(77)**. Al igual que la eficacia de la inmunoterapia en pacientes con mutaciones de BRAF en enfermedad metastásica y adyuvancia, se ha logrado demostrar su utilidad empleadolos en neoadyuvancia en este grupo de pacientes en el estudio NEOTrio **(78)** y en combinación con terapia anti BRAF/MEK en el estudio NEO-TIM **(79)**.

Una opción adicional que aún está en investigación para los pacientes con enfermedad macroscópica en los ganglios linfáticos es el tratamiento neoadyuvante con inmunoterapia combinada con nivolumab e ipilimumab. Hasta el momento la data recolectada a demostrado reducción en la morbilidad quirúrgica y muy buenas tasas de respuestas patológicas mayores del 70 al 80 % **(80, 81)**, inclusive planteando la posibilidad de no requerir nivolumab adyuvante para este grupo de pacientes en los resultados preliminares del estudio PRADO y la resección inicial limitada de un ganglio linfático afectado específico, en lugar de una disección terapéutica de ganglios linfáticos **(82)**. Este enfoque podría potencialmente evitar la morbilidad quirúrgica asociada con una cirugía más extensas. Otra de las alternativas en estudio es la adición de inhibidores pankinasa antioangionenicos con el pembrolizumab, nuevamente basándose en los resultados prometedores en la enfermedad metastásica que progresa a inmunoterapia como el estudio LEAP04 **(47)**. Con esta estrategia en el estudio NeoPeLe parece se logran mejorar las TRG, con respuestas patológicas completas del 40% y SLE del 80% **(83)**.

Resistencia

A pesar de los avances previamente mencionados, cerca del 50% de los pacientes con melanoma metastásico progresa a inmunoterapia, en su gran mayoría por resistencia adquirida a través de la evasión inmunitaria **(84)**. Dentro de los potenciales mecanismos encontrados las alteraciones en el complejo de antígeno leucocitario humano I y II (HLA I y II), crucial en la presentación antigénica, cambios en el microambiente tumoral (TME) como el acumulo de IDO y los cambios en las interacciones entre TIM-3 y TIGIT, LAG-3 y los cambios epigenéticos, han sido los más estudiados. Thornton *et al*. menciona la evidencia encontrada al respecto (**Figura 1**).

La terapia anti LAG-3 con relatlimab ya previamente mencionada, ha demostrado respuestas alentadoras en pacientes que progresan a inmunoterapia previa, el uso de terapia celular adoptiva de la que se discutirá más adelante es otra de las estrategias empleadas a la progresión. Una de las maniobras más innovadoras ha sido el uso del trasplante de microbiota fecal **(85)**. Partiendo de las interacciones entre el microbiota intestinal y el sistema inmune innato y adaptativo, el análisis del microbiota entre pacientes respondedores y no respondedores a inmunoterapia evidencia claras diferencias, por lo que el trasplantar microbiota de los respondedores a aquellos pacientes con resistencias primarias o adquiridas podría ser un tratamiento en crecimiento. Hasta el momento se ha practicado en pocos pacientes, logrando tasas de respuesta hasta del 20% **(53)** (**Figura 2**).

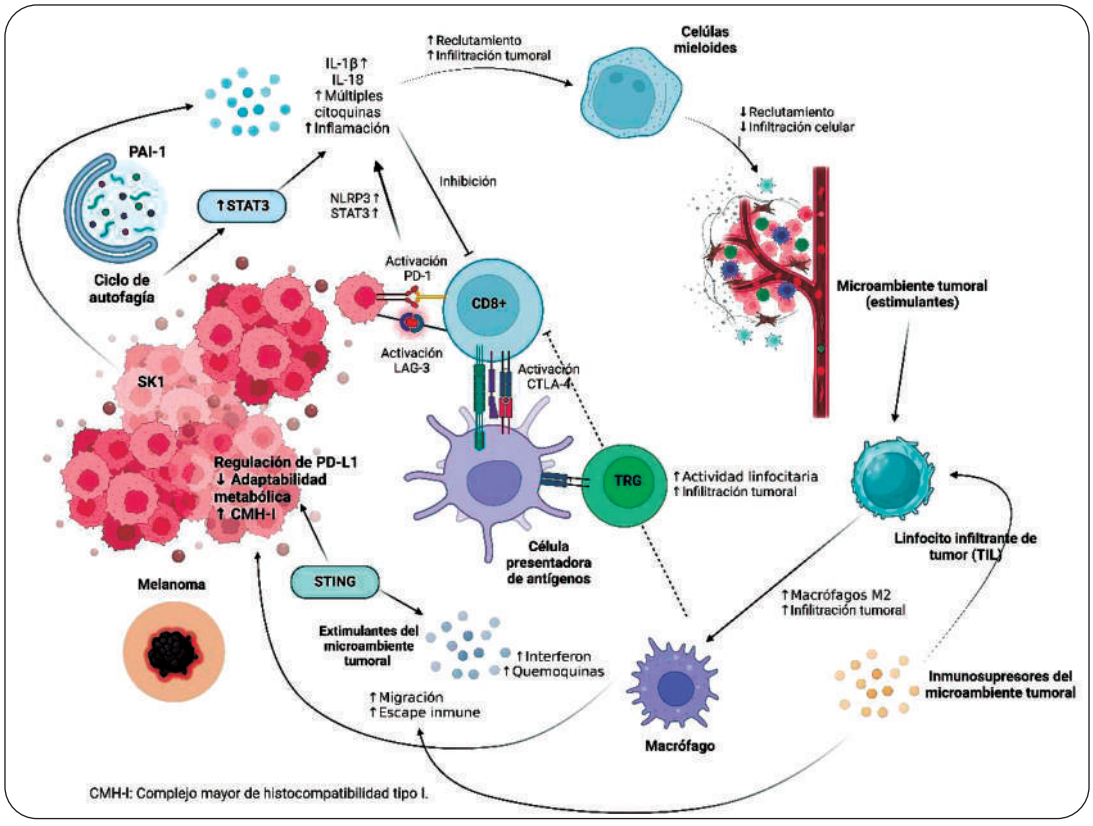


Figura 2. Mecanismos de resistencia a inmunoterapia (modificado con autorización de Thornton J, Chhabra G, Singh CK, Guzmán-Pérez G, Shirley CA, Ahmad N. Mechanisms of Immunotherapy Resistance in Cutaneous Melanoma: Recognizing a Shapeshifter. Front Oncol. 2022 Apr 19;12:880876.).

Terapia Celular Adoptiva

Este tipo de inmunoterapia utiliza por diferentes mecanismos la infusión de células inmunes, usualmente linfocitos T al paciente con el fin de evocar una respuesta inmune contra el tumor, su uso sobre todo en tumores hematológicos ha traído grandes ventajas para los pacientes con patologías resistentes. En melanoma, el uso de los linfocitos infiltrantes del tumor (TILS) es la terapia celular adoptiva más estudiada. En esta los linfocitos del TME son extraídos del tumor, incubados bajo el estímulo de IL-2 para su expansión y refundidos al paciente previo a quimioterapia mieloablativa **(86)**. En 2022, se publicó el primer estudio fase 3 en pacientes altamente pretratados con melanoma en progresión. En este 168 paciente fueron aleatorizados 1:1 a recibir TILS versus ipilimumab logrando PFS de 7,2 meses *vs*. 3,1 a expensas de mayores efectos adversos grado 3 para TILS en casi el 100% versus 57% de los pacientes con ipilimumab **(87)**. Múltiples estudios de TILS están siendo estudiados alrededor de mundo en busca de encontrar la mejor estrategia de regímenes mieloablativos, de estímulo ideal y cantidad de TILS, o si es necesario o no probar su respuesta antitumoral in vitro previo a la infusión entre otros **(86,87)**.

Conclusión

El melanoma es una causa importante de morbilidad y mortalidad, de mal pronóstico debido a su heterogeneidad tumoral, las diversas respuestas a tratamiento como la terapia dirigida e inmunoterapia con presentación de resistencia a inhibidores del punto de control inmunológico y también porque se diagnostican en estadios avanzados. En los últimos años se han presentado importantes desarrollos del conocimiento de la enfermedad, las

vías moleculares implicadas en la fisiopatología del melanoma y la respuesta a tratamientos, en la aparición de técnicas quirúrgicas, terapia local, progresos y en nuevos tratamientos sistémicos como inmunoterapia, terapias dirigidas, terapia génica y los estudios en curso de terapia celular adaptativa con linfocitos infiltrantes de tumor, entre otros. Se espera posibles avances a futuro que cambien el pronóstico y supervivencia en melanoma cutáneo.

Referencias

1. *Huang AC, Zappasodi R. A decade of checkpoint blockade immunotherapy in melanoma: understanding the molecular basis for immune sensitivity and resistance. Nat Immunol. 2022;23(5):660-670. doi:10.1038/s41590-022-01141-1.*
2. *Knight A, Karapetyan L, Kirkwood JM. Immunotherapy in Melanoma: Recent Advances and Future Directions. Cancers (Basel). 2023;15(4):1106. doi: 10.3390/cancers15041106.*
3. *Eroglu Z, Ribas A. Combination therapy with BRAF and MEK inhibitors for melanoma: latest evidence and place in therapy. Ther Adv Med Oncol. 2016;8(1):48-56. doi:10.1177/1758834015616934.*
4. *Riker, A.I., Rajo, M.A., Lambert, S.L., Lam, J.S. Current Surgical Management of Primary Cutaneous Melanoma. En: Riker, A. (eds) Melanoma. Springer, Cham. Pág. 313-322. doi.org/10.1007/978-3-319-78310-9_17*
5. *Santamaria-Barria JA, Mammen JMV. Surgical Management of Melanoma: Advances and Updates. Curr Oncol Rep. 2022;24(11):1425-1432. doi: 10.1007/s11912-022-01289-x.*
6. *Wollina U. Melanoma surgery-An update. Dermatol Ther. 2022;35(12):e15966. doi:10.1111/dth.15966.*
7. *Leilabadi SN, Chen A, Tsai S, Soundararajan V, Silberman H, Wong AK. Update and Review on the Surgical Management of Primary Cutaneous Melanoma. Healthcare. 2014;2(2):234-249. https://doi.org/10.3390/healthcare2020234*
8. *Friedman EB, Scolyer RA, Williams GJ, Thompson JF. Melanoma In Situ: A Critical Review and ReEvaluation of Current Excision Margin Recommendations. Adv Ther. 2021;38(7):3506-3530. doi:10.1007/s12325-021-01783-x.*
9. *Swetter, S. M., Thompson, J. A., Albertini, M. R., Barker, C. A., Baumgartner, J., Boland, G., et al. NCCN Guidelines® Insights: Melanoma: Cutaneous, Version 2.2021. J Natl Compr Canc Netw. 2021;19(4):364-376. doi: 10.6004/jnccn.2021.0018.*
10. *Hanna S, Lo SN, Saw RP. Surgical excision margins in primary cutaneous melanoma: A systematic review and meta-analysis. Eur J Surg Oncol. 2021;47(7):1558-1574.*
11. *Rossi AJ, Verbus EA, Faries MB, Moncrieff M, Henderson M, Hernandez JM, et al. A Phase III, Multicenter, Randomized Controlled Trial Investigating 1-cm Versus 2-cm Surgical Excision Margins for Stage II Primary Cutaneous Melanoma (MelMarTII). Ann Surg Oncol. 2022;. doi:10.1245/s10434-022-11766-z.*
12. *Uren RF, Nieweg OE, Thompson JF. Sentinel Lymph Node Biopsy: Evolution of the Technique Since the Original Description by Morton et al. in 1992. Crit Rev Oncog. 2016;21(1-2):7-17. doi: 10.1615/CritRevOncog.2016016916.*
13. *Balch CM. Detection of melanoma metastases with the sentinel node biopsy: the legacy of Donald L. Morton, MD (1934-2014). Clin Exp Metastasis. 2018;35(5-6):425-429. doi: 10.1007/s10585-018-9908-8.*
14. *Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer NH, Berking C, et al. Final Analysis of DeCOG-SLT Trial: No Survival Benefit for Complete Lymph Node Dissection in Patients With Melanoma With Positive Sentinel Node. J Clin Oncol. 2019;37(32):3000-3008. doi:10.1200/JCO.18.02306.*
15. *Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, Jahkola T, et al. Completion Dissection or Observation for SentinelNode Metastasis in Melanoma. N Engl J Med. 2017;376(23):2211-2222. doi:10.1056/NEJMoa1613210.*
16. *Pawlik TM, Ross MI, Johnson MM, Schacherer CW, McClain DM, Mansfield PF, et al. Predictors and natural history of in-transit melanoma after sentinel lymphadenectomy. Ann Surg Oncol. 2005;12(8):587–596.*
17. *Speicher PJ, Meriwether CH, Tyler DS. Regional therapies for in-transit disease. Surg Oncol Clin N Am. 2015;24(2):309-22. doi: 10.1016/j.soc.2014.12.008.*
18. *Calabro A, Singletary SE, Carrasco CH, Legha SS. Intraarterial infusion chemotherapy in Regionally advanced malignant melanoma. J Surg Oncol. 1990;43(4):239-44.*
19. *Beasley GM, Caudle A, Petersen RP, M RP, McMahon NS, Padussis J, et al. A multi-institutional experience of isolated limb infusion: defining response and toxicity in the US. J Am Coll Surg. 2009;208(5):706-15.*
20. *Beasley GM, Caudle A, Petersen RP, McMahon NS, Padussis J, Mosca PJ, et al. A multi-institutional experience of isolated limb infusion: defining response and toxicity in the US. J Am Coll Surg. 2009;208(5):706-15*

21. *Wilkes JG, Patel A, Zager JS. Local and regional therapy for primary and locally recurrent melanoma. Clin Adv Hematol Oncol. 2021;19(4):246-260.*

22. *Temple-Oberle CF, Byers BA, Hurdle V, et al. Intralesional interleukin-2 therapy for in transit melanoma. J Surg Oncol 2014;10984):327-331. doi: 10.1002/jso.23556.*

23. *Boyd KU, Wehrli BM, Temple CL. Intra-lesional interleukin-2 for the treatment of in-transit melanoma. J Surg Oncol. 2011;104:711-717.*

24. *Garcia MS, Ono Y, Martinez SR, et al. Complete regression of subcutaneous and cutaneous metastatic melanoma with high-dose intralesional interleukin 2 in combination with topical imiquimod and retinoid cream. Melanoma Res. 2011;21:235-243.*

25. *Weide B, Eigentler TK, Pflugfelder A, et al. Survival after intratumoral interleukin-2 treatment of 72 melanoma patients and response upon the first chemotherapy during follow-up. Cancer Immunol Immunother. 2011;60:487-493.*

26. *Dehesa LA, Vilar-Alejo J, Valeron-Almazan P, Carretero G. Experience in the treatment of cutaneous in-transit melanoma metastases and satellitosis with intralesional interleukin-2. Actas Dermosifiliogr. 2009;100(7):571-585.*

27. *Cohen MH, Jessup JM, Felix EL, Herberman RB. Intralesional treatment of recurrent metastatic cutaneous malignant melanoma: a randomized prospective study of intralesional Bacillus Calmette-Guerin versus intralesional dinitrochlorobenzene. Cancer. 1978;41(6):2456-2463.*

28. *Thompson JF, Agarwala SS, Smithers BM, Ross MK, Scoggins CR, Coventry BJ, et al. Phase 2 Study of Intralesional PV-10 in Refractory Metastatic Melanoma. Ann Surg Oncol. 2015;22(7):2135–2142.*

29. *Thompson JF, Agarwala SS, Smithers BM, Ross MI, Scoggins CR, Coventry BJ, et al. Phase 2 Study of Intralesional PV-10 in Refractory Metastatic Melanoma. Ann Surg Oncol. 2015;22(7):2135-42. doi: 10.1245/s10434-014-4169-5.*

30. *Thompson JF, Hersey P, Wachter E. Chemoablation of metastatic melanoma using intralesional Rose Bengal. Melanoma Res. 2008;18(6):405-11.*

31. *Guo W, Wang H, Li C. Signal pathways of melanoma and targeted therapy. Signal Transduct Target Ther. 2021;6(1):424. doi: 10.1038/s41392-021-00827-6.*

32. *Dhanyamraju PK, Patel TN. Melanoma therapeutics: a literature review. J Biomed Res. 2022;36(2):77-97. doi: 10.7555/JBR.36.20210163.*

33. *Castellani G, Buccarelli M, Arasi MB, Rossi S, Pisanu ME, Bellenghi M, et al. BRAF Mutations in Melanoma: Biological Aspects, Therapeutic Implications, and Circulating Biomarkers. Cancers (Basel). 2023;15(16):4026. doi: 10.3390/cancers15164026.*

34. *Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Ribas A, Hogg D, et al. Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutationpositive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomized BRIM-3 study. Ann Oncol. 2017;28(10):2581-2587. doi: 10.1093/annonc/mdx339.*

35. *Hauschild A, Ascierto PA, Schadendorf D, Grob JJ, Ribas A, Kiecker F, et al. Long-term outcomes in patients with BRAF V600-mutant metastatic melanoma receiving dabrafenib monotherapy: Analysis from phase 2 and 3 clinical trials. Eur J Cancer. 2020;125:114-120. doi: 10.1016/j.ejca.2019.10.033.*

36. *Ascierto PA, Dréno B, Larkin J, Ribas A, Liszkay G, Maio M, et al. 5-Year Outcomes with Cobimetinib plus Vemurafenib in BRAFV600 Mutation-Positive Advanced Melanoma: Extended Follow-up of the coBRIM Study. Clin Cancer Res. 2021;27(19):5225-5235. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0809.*

37. *Dummer R, Flaherty KT, Robert C, Arance A, de Groot JWB, Garbe C, et al. COLUMBUS 5-Year Update: A Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Encorafenib Plus Binimetinib Versus Vemurafenib or Encorafenib in Patients With BRAF V600-Mutant Melanoma. J Clin Oncol. 2022;40(36):4178-4188. doi: 10.1200/JCO.21.02659.*

38. *Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. N Engl J Med. 2019;381(7):626-636. doi: 10.1056/NEJMoa1904059.*

39. *Davies MA, Saiag P, Robert C, Grob JJ, Flaherty KT, Arance A, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017;18(7):863-873. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30429-1.*

40. *Witt RG, Erstad DJ, Wargo JA. Neoadjuvant therapy for melanoma: rationale for neoadjuvant therapy and pivotal clinical trials. Ther Adv Med Oncol. 2022;14:17588359221083052. doi: 10.1177/17588359221083052.*

41. *Maio M, Lewis K, Demidov L, Mandalà M, Bondarenko I, Ascierto PA, et al. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAFV600 mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, pase 3 trial. Lancet Oncol. 2018;19(4):510-520. doi:10.1016/S1470-2045(18)30106-2. Erratum in: Lancet Oncol. 2018;19(4):e184.*

42. *Hauschild A, Dummer R, Santinami M, Atkinson V, Mandala M, Kirkwood JM, et al. Long-term benefit of adjuvant dabrafenib + trametinib (D+T) in patients (pts) with resected stage III BRAFV600–mutant melanoma: Five-year analysis of COMBI-AD. JCO. 2020;38(Suppl 15):. DOI:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.10001.*

43. *Ferrucci PF, Di Giacomo AM, Del Vecchio M, Atkinson V, Schmidt H, Schachter J, et al. KEYNOTE-022 international team. KEYNOTE-022 part 3: a randomized, double-blind, phase 2 study of pembrolizumab, dabrafenib, and trametinib in BRAF-mutant melanoma. J Immunother Cancer. 2020;8(2):e001806. doi: 10.1136/jitc-2020-001806.*

44. *Gutzmer R, Stroyakovskiy D, Gogas H, Robert C, Lewis K, Protsenko S, et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAFV600mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2020;395(10240):1835-1844. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30934-X. Erratum in: Lancet. 2020;396(10249):466.*

45. *Dummer R, Long GV, Robert C, Tawbi HA, Flaherty KT, Ascierto PA, et al. Randomized Phase III Trial Evaluating Spartalizumab Plus Dabrafenib and Trametinib for BRAF V600-Mutant Unresectable or Metastatic Melanoma. J Clin Oncol. 2022;40(13):1428-1438. doi: 10.1200/JCO.21.01601.*

46. *Motzer RJ, Taylor MH, Evans TRJ, Okusaka T, Glen H, Lubiniecki GM, et al. Lenvatinib dose, efficacy, and safety in the treatment of multiple malignancies. Expert Rev Anticancer Ther. 2022;22(4):383-400. doi: 10.1080/14737140.2022.2039123.*

47. *Arance A, Cruz-Merino L, Petrella TM, Jamal R, Ny L, Carneiro A et al. Phase II LEAP-004 Study of Lenvatinib Plus Pembrolizumab for Melanoma With Confirmed Progression on a Programmed Cell Death Protein-1 or Programmed Death Ligand 1 Inhibitor Given as Monotherapy or in Combination. JCO. 2023;41(1):75-85. DOI:10.1200/JCO.22.00221*

48. *Pham DDM, Guhan S, Tsao H. KIT and Melanoma: Biological Insights and Clinical Implications. Yonsei Med J. 2020;61(7):562-571. doi: 10.3349/ymj.2020.61.7.562.*

49. *Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, Chapman PB, Roman RA, Teitcher J, et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. JAMA. 2011;305(22):2327-34. doi: 10.1001/jama.2011.746.*

50. *Randic T, Kozar I, Margue C, Utikal J, Kreis S. NRAS mutant melanoma: Towards better therapies. Cancer Treat Rev. 2021;99:102238. doi: 10.1016/j.ctrv.2021.102238.*

51. *Zhao J, Galvez C, Beckermann KE, Johnson DB, Sosman JA. Novel insights into the pathogenesis and treatment of NRAS mutant melanoma. Expert Rev Precis Med Drug Dev. 2021;6(4):281-294. doi: 10.1080/23808993.2021.1938545.*

52. *Maio M, Grob JJ, Aamdal S, Bondarenko I, Robert C, Thomas L, et al. Five-year survival rates for treatment-naive patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. J Clin Oncol. 2015;33(10):1191-6. doi: 10.1200/JCO.2014.56.6018.*

53. *Tarhini AA, Lee SJ, Hodi FS, Rao UNM, Cohen GI, Hamid O, et al. Phase III Study of Adjuvant Ipilimumab (3 or 10 mg/kg) Versus High-Dose Interferon Alfa-2b for Resected High-Risk Melanoma: North American Intergroup E1609. J Clin Oncol. 2020;38(6):567-575. doi:10.1200/JCO.19.01381.*

54. *Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2015 Jun 25;372(26):2521-32. doi: 10.1056/NEJMoa1503093.*

55. *Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). Lancet. 2017;390(10105):1853-1862. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31601-X.*

56. *Ascierto PA, Long GV, Robert C, Brady B, Dutriaux C, Di Giacomo AM, et al. Survival Outcomes in Patients With Previously Untreated BRAF Wild-Type Advanced Melanoma Treated With Nivolumab Therapy: Three-Year Follow-up of a Randomized Phase 3 Trial. JAMA Oncol. 2019;5(2):187-194. doi:10.1001/jamaoncol.2018.4514. Erratum in: JAMA Oncol. 2019;5(2):271.*

57. *Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med. 2015;372(4):320-30. doi: 10.1056/NEJMoa1412082.*

58. *Ribas A, Hamid O, Daud A, Hodi FS, Wolchok JD, Kefford R, et al. Association of Pembrolizumab With Tumor Response and Survival Among Patients With Advanced Melanoma. JAMA. 2016;315(15):1600-9. doi: 10.1001/jama.2016.4059.*

59. *Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. N Engl J Med. 2018;378(19):1789-1801. doi: 10.1056/NEJMoa1802357.*

60. *Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, Del Vecchio M, Mackiewicz J, Chiarion-Sileni V, et al. Eggermont AMM; KEYNOTE-716 Investigators. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2022;399(10336):1718-1729. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00562-1.*

61. *Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and*

immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med. 2012;366(26):2443-54. doi: 10.1056/NEJMoa1200690.

62. *Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015;16(4):375-84. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70076-8.*

63. *Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Di Giacomo AM, Mortier L, et al. Five-Year Outcomes With Nivolumab in Patients With Wild-Type BRAF Advanced Melanoma. J Clin Oncol. 2020;38(33):3937-3946. doi: 10.1200/JCO.20.00995.*

64. *Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. N Engl J Med. 2017;377(19):1824 1835. doi: 10.1056/NEJMoa1709030.*

65. *Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med. 2013;369(2):122-33. doi: 10.1056/NEJMoa1302369.*

66. *Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. N Engl J Med. 2015;372(21):2006-17. doi: 10.1056/NEJMoa1414428. Erratum in: N Engl J Med. 2018;379(22):2185.*

67. *Pires da Silva I, Ahmed T, McQuade JL, Nebhan CA, Park JJ, Versluis JM, et al. Clinical Models to Define Response and Survival With Anti-PD-1 Antibodies Alone or Combined With Ipilimumab in Metastatic Melanoma. J Clin Oncol. 2022;40(10):1068-1080. doi: 10.1200/JCO.21.01701.*

68. *Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med. 2015;373(1):23-34. doi: 10.1056/NEJMoa1504030. Erratum in: N Engl J Med. 2018;379(22):2185.*

69. *Zimmer L, Livingstone E, Hassel JC, Fluck M, Eigentler T, Loquai C, et al. Dermatologic Cooperative Oncology Group. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab monotherapy versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet. 2020;395(10236):1558-1568. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30417-7.*

70. *Weber JS, Schadendorf D, Del Vecchio M, Larkin J, Atkinson V, Schenker M, et al. Adjuvant Therapy of Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Nivolumab Alone in Patients With Resected Stage IIIB-D or Stage IV Melanoma (CheckMate 915). J Clin Oncol. 2023;41(3):517-527.*

71. *Atkins MB, Lee SJ, Chmielowski B, Tarhini AA, Cohen GI, Truong TG, et al. Combination Dabrafenib and Trametinib Versus Combination Nivolumab and Ipilimumab for Patients With Advanced BRAF-Mutant Melanoma: The DREAMseq Trial-ECOG-ACRIN EA6134. J Clin Oncol. 2023;41(2):186-197. doi: 10.1200/JCO.22.01763*

72. *Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, Ascierto PA, Matamala L, Castillo Gutiérrez E, et al. RELATIVITY-047 Investigators. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2022;386(1):24-34. doi: 10.1056/NEJMoa2109970.*

73. *Carlino MS, Larkin J, Long GV. Immune checkpoint inhibitors in melanoma. Lancet. 2021;398(10304):1002-1014. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01206-X.*

74. *Ramos-Casals M, Brahmer JR, Callahan MK, Flores-Chávez A, Keegan N, Khamashta MA, et al. Immunerelated adverse events of checkpoint inhibitors. Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):38. doi: 10.1038/s41572-020-0160-6.*

75. *Weber, J.S., T. Muramatsu, O. Hamid, J. Mehnert, F.S. Hodi, S. Krishnarajapet, S. et al. 2021. "1040O Phase II Trial of Ipilimumab, Nivolumab and Tocilizumab for Unresectable Metastatic Melanoma." Ann Oncol. 2021;32(55):S869. doi:10.1016/j.annonc.2021.08.1425.*

76. *Lee AY, Brady MS. Neoadjuvant immunotherapy for melanoma. J Surg Oncol. 2021;123(3):782-788. doi: 10.1002/jso.26229.*

77. *Patel SP, Othus M, Chen Y, Wright GP Jr, Yost KJ, Hyngstrom JR, et al. Neoadjuvant-Adjuvant or Adjuvant-Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2023;388(9):813-823. doi: 10.1056/NEJMoa2211437.*

78. *Long GV, Carlino MS, Au-Yeung G, Spillane AJ, Shannon KF, Gyorki DE, et al. NeoTrio: Randomized trial of neoadjuvant (NAT) pembrolizumab (Pembro) alone, in sequence (SEQ) with, or concurrent (CON) with dabrafenib plus trametinib (D+T) in resectable BRAF-mutant stage III melanoma to determine optimal combination of therapy. J Clin Oncol. 2022;40(16_suppl):9503.*

79. *Ascierto PA, Cioli E, Chiarion-Sileni V, Quaglino P, Spagnolo F, Guidoboni M, et al. Neoadjuvant plus adjuvant combined or sequenced vemurafenib, cobimetinib and atezolizumab in patients with high-risk, resectable BRAF-mutated and wild-type melanoma: NEOTIM, a phase II randomized non-comparative*

study. Front Oncol. 2023;13:1107307. doi: 10.3389/fonc.2023.1107307.

80. *Rozeman EA, Menzies AM, van Akkooi ACJ, Adhikari C, Bierman C, van de Wiel BA, et al. Identification of the optimal combination dosing schedule of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma (OpACIN-neo): a multicentre, phase 2, randomised, controlled trial. Lancet Oncol. 2019;20(7):948-960. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30151-2.*

81. *Menzies AM, Amaria RN, Rozeman EA, Huang AC, Tetzlaff MT, van de Wiel BA, et al. Pathological response and survival with neoadjuvant therapy in melanoma: a pooled analysis from the International Neoadjuvant Melanoma Consortium (INMC). Nat Med. 2021;27(2):301-309. doi: 10.1038/s41591-020-01188-3.*

82. *Reijers ILM, Menzies AM, van Akkooi ACJ, Versluis JM, van den Heuvel NMJ, Saw RPM, et al. Personalized response-directed surgery and adjuvant therapy after neoadjuvant ipilimumab and nivolumab in highrisk stage III melanoma: the PRADO trial. Nat Med. 2022;28(6):1178-1188. doi: 10.1038/s41591-022-01851-x.*

83. *Long GV, Spillane AJ, Pennington TE, Shannon FK, Stretch J, Gonzalez M, et al. NeoPeLe: A phase II trial of neoadjuvant (NAT) pembrolizumab (Pembro) combined with lenvatinib (Lenva) in resectable stage III melanoma. Annals of Oncology. 2022;33(7):S906-S907. Doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.919*

84. *Thornton J, Chhabra G, Singh CK, Guzmán-Pérez G, Shirley CA, Ahmad N. Mechanisms of Immunotherapy Resistance in Cutaneous Melanoma: Recognizing a Shapeshifter. Front Oncol. 2022;12:880876.*

85. *Curemelanoma.org [Internet] Melanoma Research Alliance. [Consultado febrero 15 2024]Disponible en: https://www.curemelanoma.org/patient-eng/melanoma-treatment/therapies-in-development/adoptivecell-transfer-therapy*

86. *Rohaan MW, Borch TH, van den Berg JH, Met Ö, Kessels R, Geukes Foppen MH, et al. Tumor-Infiltrating Lymphocyte Therapy or Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2022;387(23):2113-2125.*

87. *Rohaan MW, van den Berg JH, Kvistborg P, Haanen JBAG. Adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes in melanoma: a viable treatment option. J Immunother Cancer. 2018;6(1):102.*

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Avances en radioterapia para el tratamiento multimodal del cáncer

Advances in radiotherapy for multimodal cancer treatment

Alejandro González-Motta[1,2], Gabriela Negrete-Tobar[3], Iván Bobadilla[1,2]

1. Unidad Funcional Asistencial Radioterapia, 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. Centro Javeriano de Oncología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

Resumen

La radioterapia es una intervención en la que se utiliza radiación ionizante, en el contexto de modalidad clínica, cuyo objetivo principal es la erradicación o el control de un volumen específico de células tumorales en un área determinada. Mediante la administración precisa y controlada de radiaciones ionizantes se busca la preservación máxima de los tejidos sanos adyacentes al volumen tumoral. Las técnicas de radioterapia han evolucionado desde planeaciones bidimensionales basadas en imágenes radiográficas ortogonales, pasando por la radioterapia conformacional (3DCRT) y radioterapia de intensidad modulada (IMRT) con simulación tridimensional con imágenes de tomografía axial computarizada (TAC) hasta la arcoterapia de modulación volumétrica (VMAT) que se fundamenta en administración rotacional de haces de radiación, con mayor precisión, rapidez de entrega de tratamiento y comodidad para el paciente, llegando finalmente a la radiocirugía estereotáxica tanto intracraneal (SRS) como extracraneal (SBRT), cuyo principio es la administración de dosis muy altas de radiación, en rangos ablativos, a volúmenes muy bien definidos. El crecimiento tecnológico en radioterapia se encuentra en auge desarrollando nuevas modalidades de tratamiento. En este capítulo se abordan desde las técnicas ampliamente disponibles en el país hasta técnicas como la protonterapia, la radioterapia con aceleradores lineales con guía por resonancia magnética y radioterapia adaptativa las cuales no están disponibles en el contexto nacional, pero consideramos importante que estén en el conocimiento de todos nosotros.

Palabras clave: Radioterapia; Radioterapia de Intensidad Modulada; Radiocirugía; Radioterapia Adaptativa; Radioterapia Guiada por Imágenes.

Recibido:
Enero 15, 2024

Aceptado:
Enero 18, 2024

Correspondencia:
alegonzalez@fctic.org

DOI: 10.56050/01205498.2384

Abstract

Radiotherapy is a medical intervention that uses ionizing radiation to treat tumors by eradicating or controlling a specific volume of tumor cells in each area. The aim of radiotherapy is to achieve maximum preservation of healthy tissues around the tumor volume through precise and controlled administration of the ionizing radiation. Over time, techniques for radiotherapy have advanced from two-dimensional planning based on orthogonal radiographic images to conformal radiotherapy (3DCRT) and intensity-modulated radiotherapy (IMRT) that involve three-dimensional simulation with computerized axial tomography (CT) images. Volumetric modulation arc therapy (VMAT) is the latest technique that uses rotational administration of radiation beams. Stereotactic radiosurgery (SRS) and stereotactic body radiation therapy (SBRT) are other techniques that involve administering extremely high doses of radiation in ablative ranges to well-defined volumes. Technological advancements in radiotherapy are rapidly evolving, and new treatment modalities are being developed. This chapter discusses the techniques that are widely available in the country and techniques such as proton therapy, radiotherapy with linear accelerators with magnetic resonance guidance, and adaptive radiotherapy, which are not available in the national context but are still important for us to be aware of.

Keywords: Radiotherapy; Intensity Modulated Radiotherapy; Radiosurgey; Adaptative Radiotherapy; Image Guided Radiotherapy.

Introducción

La radioterapia es una intervención en la que se utiliza radiación ionizante, en el contexto de modalidad clínica, cuyo objetivo principal es la erradicación o el control de un volumen específico de células tumorales en un área determinada, en pacientes con diagnóstico neoplásico con patología de origen tanto maligno como benigno, mejorando el control local y regional de su enfermedad **(1)**. Adicionalmente, con la administración precisa y controlada de radiaciones ionizantes se busca la preservación máxima de los tejidos sanos adyacentes al volumen tumoral blanco y la mejoría de la calidad de vida de los pacientes **(1)**. El tratamiento de radioterapia puede ser usado de forma exclusiva o en combinación con otros tratamientos como la cirugía oncológica, la quimioterapia y la inmunoterapia, dependiendo de cada uno de los protocolos que sean definidos para cada paciente y por cada grupo multidisciplinario institucional.

La radioterapia tiene su origen en el descubrimiento de los rayos X por Wilhelm Conrad Röntgen el 8 de Noviembre de 1895, cuando produjo radiación electromagnética en la longitud de onda hasta ese momento desconocida y se bautizó como rayos X **(2,3)**. En 1896, seis meses después del descubrimiento de los rayos X, se trataron los primeros pacientes con cáncer utilizando radiación para el cáncer gástrico y el carcinoma basocelular en Francia, América y Suecia **(2)**. La era hacia finales del siglo XIX fue destacada para la radioterapia con tres premios Nobel otorgados por descubrimientos relacionados con la radiación ionizante: Wilhelm Conrad Röntgen, Henri Bequerel y los esposos Pierre y Marie Curie **(2)**. En la era del Kilovoltaje (1900-1940), se diseñaron tubos y agujas de radio

para permitir el uso rutinario de la radioterapia en la lucha contra el cáncer. Aunque la cura del cáncer con radioterapia externa era anecdótica y limitada a tumores superficiales, la década de 1920 vio avances significativos: Se descubrieron leyes fundamentales, como las diferentes pautas de radiosensibilidad intrínseca entre células y tejidos, el uso del fraccionamiento de la radiación y se dio la creación de la Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP) en 1928 **(2,3)**.

En la era del megavoltaje (1946-1996), tras el descubrimiento de la radioactividad artificial por Irene Curie and Frederic Joliot y el trabajo de Harold E. Johns quien desarrolló la terapia medica con cobalto-60 como fuente alternativa de rayos γ de alta energía, se instaló la primera unidad de telecobalto en 1948 **(2)**. Este avance permitió una mayor tasa de dosis y su correspondiente entrega a tumores profundos sin exceder la dosis tolerada por los órganos en riesgo. Estos equipos de tratamiento de radioterapia se expandieron rápidamente por todo el mundo. Sin embargo, el uso de fuentes radioactivas llevó a preocupaciones de radioprotección por lo que se inició su remplazo por aceleradores lineales **(2)**.

Con estos equipos de radioterapia externa, se mejoró la precisión del tratamiento, y con simuladores 2D (que posteriormente pasaron a tecnología virtual 3D) y sistemas de planificación de tratamiento (TPS), se logró un enfoque más preciso en el tratamiento del cáncer **(3)**. La dosimetría mejoró, y la radioterapia se convirtió en un estándar para el tratamiento curativo, de tal forma que en los últimos años, los progresivos avances en imágenes diagnósticas y en sistemas de computación e informática han permitido que se desarrollen nuevos equipos y dispositivos biomédicos con los que hemos alcanzado desarrollos significativo logrando cada vez administrar dosis de radiación terapéutica más elevadas y con alta precisión lo que conlleva a mayores tasas de curación y control local con disminución importante en los efectos secundarios derivados de los tratamientos **(1-3)**.

Las técnicas de radioterapia han evolucionado desde planeaciones bidimensionales basadas en imágenes radiográficas ortogonales, pasando por la radioterapia conformacional (3DCRT) y radioterapia de intensidad modulada (IMRT) con simulación tridimensional con imágenes de tomografía axial computarizada (TAC) hasta la arcoterapia de modulación volumétrica (VMAT) que se fundamenta en administración rotacional de haces de radiación, con mayor precisión, rapidez de entrega de tratamiento y comodidad para el paciente, llegando finalmente a la radiocirugía estereotáxica tanto intracraneal (SRS) como extracraneal (SBRT), cuyo principio es la administración de dosis muy altas de radiación, en rangos ablativos, a volúmenes muy bien definidos en un número entre 1 y 5 fracciones de tratamiento **(4)**.

A nivel mundial el crecimiento tecnológico en radioterapia se encuentra en auge ofreciendo opciones de tratamiento en equipos que esperamos en un tiempo cercano tengamos en nuestro país para ofrecer los tratamientos más avanzados en radioterapia: Protonterapia, aceleradores lineales con guía por resonancia magnética, terapia FLASH, tratamiento con partículas pesadas, entre otros **(2-4)**. En este escrito se abordan los beneficios clínicos y ventajas de las últimas terapias disponibles en nuestro medio y explorar aquellas con las cuales no disponemos, pero consideramos importante expandir su conocimiento.

Radioterapia de intensidad modulada – IMRT

La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) 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 **(5)**. 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 multihoja **(5)**. Esa técnica es una evolución de la radioterapia conformal, en la cual se utilizaba las imágenes de tomografía para

conformar la dosis al blanco y evitar órganos sanos pero no se lograba modular la intensidad de dosis de radiación.

Esta técnica representó un avance significativo en los primeros años de la década del 2000, especialmente en el tratamiento de pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Permitiendo entregar menor dosis a órganos a riesgo como las parótidas mejorando la preservación de estas glándulas y evitando xerostomía severa que se producía con la radioterapia convencional 2D **(6)**. Otros trabajos de investigación como el de Zelefksy y cols. **(7)** respaldaron la eficacia de la IMRT en la preservación de tejidos normales, demostrando beneficios en pacientes con cáncer de próstata que recibían radioterapia con escalamiento de dosis. Las mejoras continuas en la tecnología IMRT han llevado a reducciones en el tiempo de tratamiento mediante terapia dinámica en arco y otras técnicas derivadas, como la tomoterapia, adaptada para el tratamiento de volúmenes extensos. Estas técnicas no solo se utilizan con fraccionamiento convencional sino que también son apropiadas para administrar refuerzos integrados simultáneos, ofreciendo dosis más altas al volumen tumoral sin prolongar el tiempo total de tratamiento **(2)**.

Arcoterapia

La tomoterapia y la radioterapia volumétrica modulada (VMAT) son las dos formas principales de Arcoterapia **(2)**. Estas técnicas permiten superar algunas de las limitaciones de la radioterapia IMRT, no están limitados por la entrega de un campo fijo de radiación, sino que permiten la entrega de radioterapia continua mientras el cabezal del acelerador se desplaza y gira alrededor del paciente, al tiempo que mantienen la variación en la intensidad y la conformación de la dosis de radioterapia, lo que permite una entrega del tratamiento con un tiempo más corto y un menor uso de unidades monitor **(2,8)**.

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 multi-láminas de acuerdo con la forma del tumor y la tasa de dosis **(8)**. Esto 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 diferentes localizaciones como: cáncer de cabeza y cuello, gliomas cerebrales, cáncer de estómago o esófago, cáncer de recto, cánceres ginecológicos, cáncer de próstata entre otros, ya que permite entregar el tratamiento en menor tiempo que la radioterapia IMRT y en ocasiones logra una conformacion de la dosis mejor que permite una disminución de la dosis a las estructuras a riesgo cercanas **(8)**. La mayoría de los estudios de planificación han comparado la radioterapia VMAT con la radioterapia de intensidad modulada de campo fijo (IMRT) o las técnicas convencionales de radioterapia en diversos sitios tumorales **(9)**. Aunque la diferencia entre la radioterapia VMAT y la IMRT de campo fijo no son siempre significativas, los datos sugieren que, para la mayoría de los sitios tumorales, ambos proporcionarán cobertura de volumen blanco, conformidad y homogeneidad de dosis casi equivalentes **(8-10)**. Siendo la entrega del tratamiento más rápido cuando se utiliza la radioterapia VMAT.

Existe una preocupación importante sobre el aumento de la radiación a baja dosis en los tejidos normales circundantes con la radioterapia VMAT e IMRT, lo que podría aumentar el riesgo de malignidades secundarias **(8)**. Aunque se estima que el riesgo teórico de malignidades secundarias con VMAT es menor que con IMRT de campo fijo, se ha observado un aumento en el volumen de tejido normal que recibe radiación a baja dosis en algunos estudios por lo que se requiere de seguimientos a largo plazo para determinar si existe o no un aumento de este riesgo **(8)**.

La tomoterapia es una técnica de Arcoterapia que se realiza en un equipo diseñado para tal fin denominado en inglés “Tomo-Therapy-Marca registrada de Accuray” el cual permite la combinación de un tomógrafo y de un acelerador lineal simultaneo para el tratamiento con radioterapia **(11,12)**. La entrega de radiación se denomina tomoterapia helicoidal, donde la radiación se entrega en forma de espiral continúa. Se ha encontrado un beneficio especial en el uso de tratamientos cráneo-espinales ya

que permite la entrega de radiación de una forma más simple en términos de planeación, evitando el riesgo de unión de campos, entregando la radiación de forma continua con un solo isocentro sin espacio ni uniones de campo durante la entrega de la radiación **(13)**. Esto permite una entrega de radiación homogénea lo cual disminuye el riesgo de toxicidad de los órganos a riesgo **(13)**.

Radioterapia guiada por imágenes (IGRT)

Para asegurar la entrega precisa de la radioterapia, los cambios en el tamaño, la forma y posición del tumor, así como los órganos debe ser continuamente monitorizado ya que cualquier cambio durante la entrega diaria puede modificar la entrega del tratamiento de la radioterapia **(14)**. Los últimos equipos de radioterapia están equipados con dispositivos de imágenes como: ortovoltaje, tomografía de cono o resonancia magnética. Estos dispositivos permiten identificar los cambios inmediatamente antes o durante la entrega de la radioterapia. Mediante la radioterapia guiada por imágenes los efectos secundarios pueden ser disminuidos mientras el control tumoral es maximizado **(2,14)**.

Radiocirugía corporal estereotáxica (SBRT)

La radiocirugía corporal estereotáxica (SBRT) es una técnica de radioterapia que permite la entrega de una gran cantidad de radiación en 1 a 5 fracciones a un blanco pequeño delimitado **(15)**. 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 **(15)**. La **Figura 1** muestra algunas características de la SBRT.

Radiocirugía para enfermedad oligometastasica

Con el desarrollo de nuevas estrategias tecnológicas como la inmunoterapia y los tratamientos con terapias dirigidas el cáncer está aumentando como una enfermedad crónica y hasta un 90% de las muertes son causadas por tumores sólidos metastásicos **(16)**. La introducción de nuevas tecnologías en las últimas décadas que permiten avances en la planeación de tratamientos, guía por imágenes, reproducibilidad de posicionamiento de blancos, ha generado el

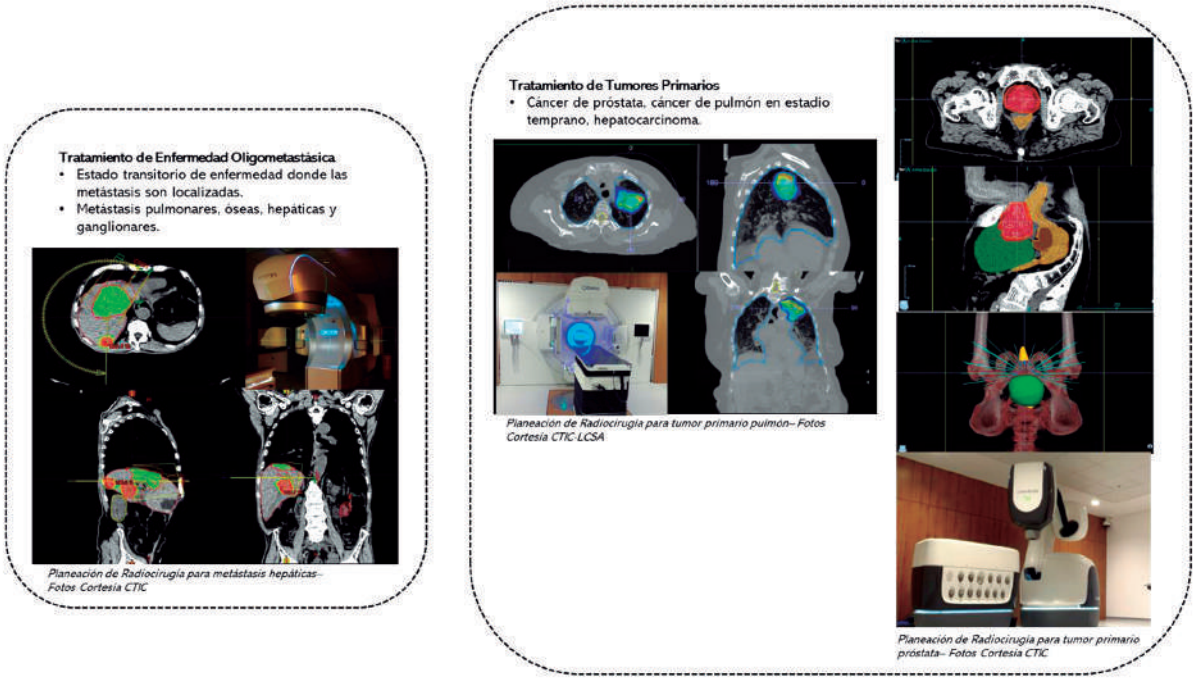


Figura 1. Radiocirugía corporal estereotáxica.

desarrollo de la SBRT la cual permite el uso de una gran cantidad de dosis de radiación por sesión en un número reducido de sesiones con el objetivo de entregar una dosis de radiación alta con un efecto biológico diferente al de la radioterapia fraccionada ya que actúa sobre la vía de las ceramidas del tejido vascular y endotelial de los vasos que nutren el tumor **(16)**. Adicional al efecto sobre la vasculatura tumoral, la SBRT puede inducir una potente vacuna en el sitio de radiación capaz de generar un efecto que induce la infiltración de células T como resultado de una alta carga de antígenos **(17)**.

Esta opción de tratamiento con radiocirugía es una opción de tratamiento para las oligometástasis que están definidas como un estado transitorio de enfermedad donde las metástasis son localizadas. En un estudio aleatorizado, el SABR COMET **(18)** se encontró que el 21% de pacientes que tienen enfermedad oligometástasica y recibieron tratamiento con radiocirugía alcanzaron una supervivencia libre de enfermedad de más de 5 años. En este estudio se utilizó la SBRT con dosis con una dosis biológica equivalente entre 50 a 157 Gy comparado con tratamiento paliativo estándar, en un grupo de pacientes oligometastásicos con enfermedad primaria de diferentes localizaciones. Los resultados mostraron un aumento en la supervivencia global en el grupo de SBRT, la supervivencia global a los 8 años fue de 27,2% en el grupo de SBRT *vs*. 13,6% en el grupo paliativo estándar. Logrando de esta forma duplicar la supervivencia global con el uso de SBRT en los pacientes con enfermedad oligometastásica **(18)**.

En términos de seguridad un metanálisis de Lehrer y cols. **(19)** encontró que en 943 pacientes tratados para enfermedad oligometastásica en 1290 lesiones se estimó que la toxicidad grado 3 o mayor de efectos secundarios fue de 1,2% después de un seguimiento de 16,9 meses considerándose en términos generales con una toxicidad adecuada. En el estudio SABR COMET las tasas de todas las toxicidades grado 2 o mayores agudas y tardías fue de 30,3% en el grupo de SBRT, siendo el dolor el efecto grado 2 o mayor más frecuente **(18)**.

Se espera que los resultados de estudios fase 3 que se encuentran en curso como el SABR COMET-3 y el SABR-COMET-10 los cuales se espera se completen en el año 2024 y los resultados de los ensayos fase 2/3 como el NRG LU002 y el BR002 para determinar el beneficio de los tratamientos con SBRT **(18)**. Otra área de estudio es la interacción de la SBRT con la inmunoterapia en pacientes con oligometástasis, la cual requiere de mayores investigaciones para establecer cuál es el papel de la SBRT con inmunoterapia.

Radiocirugía en enfermedad intracraneal

La Radiocirugía Estereotáctica Intracraneal (SRS) es una alternativa a la radioterapia holoecefálica (en ingles, Whole Brain Radiotherapy, "WBRT") para el tratamiento de lesiones metastásicas en parénquima cerebral; en ambos casos la meta principal es prevenir los desenlaces neurológicos catastróficos y la mortalidad derivada de las metástasis cerebrales. Dentro de las ventajas de la SRS se encuentra que el 80% de los pacientes tienen un control de la enfermedad local y de la mano un control sintomático oportuno **(20,21)**.

Dentro de las indicaciones de las guías de la American Society of Radiation Oncology (ASTRO) de 2022 la SRS se recomienda en los pacientes con 1-4 lesiones intracraneales y con un diámetro ≤4cm, además deben contar con un índice de Karnofsky >70% o un ECOG >2 sin que las lesiones descritas estén ejerciendo un efecto de masa **(22)**. La SRS + WBRT comparada con la SRS en monoterapia ha demostrado mejor control local **(22)**, sin embargo, se ha evidenciado un mayor deterioro neurológico en el seguimiento con la primera técnica sin cambios frente a la supervivencia global **(22)**. En comparación el control local con SRS en monoterapia vs WBRT en monoterapia es comparable, teniendo la primera mejores desenlaces a nivel neurocognitivo **(22)**. Por lo tanto, se recomienda la SRS como monoterapia en el tratamiento de las lesiones intracraneales de estos pacientes **(22)**.

La recomendación de utilizar SRS en pacientes con 5-10 lesiones intactas es condicional a las características clínicas de estos. De acuerdo con un estudio de Yamamoto y cols. **(21)** de 1194 pacien-

tes en el que compararon los desenlaces de SRS en monoterapia en pacientes con 5-10 lesiones vs ≤ 4 lesiones, describieron una supervivencia global comparable entre los dos grupos de 10,8 meses con adecuado control local, sin embargo evidenciaron mayor porcentaje de diseminación leptomeníngea dentro de los primeros 24 meses de seguimiento en los pacientes con 5-10 lesiones en 21,9% (p=0,03). En este estudio se indicó la SRS si los pacientes cumplían las siguientes características evidenciadas en una resonancia magnética con contraste no menor a 6 semanas previas al inicio del tratamiento: contar con lesiones menores a 10 ml de volumen y con un diámetro máximo <3 cm de diámetro, con un volumen total de todas las lesiones ≤15 ml **(21)**.

El uso de SRS se puede utilizar dependiendo de la estabilidad clínica del paciente y las características tumorales que indiquen posibilidad de recaída o enfermedad residual. La SRS preoperatoria es una opción de tratamiento y se recomienda en pacientes sin signos de efecto de masa. El objetivo este contexto es mejorar los resultados de control local y disminuir el riesgo de enfermedad leptomeníngea **(23)**. La **Figura 2** muestra la planeación de una radiocirugía intracraneal así como las principales indicaciones para esta.

Hadronterapia: radioterapia con partículas cargadas

Las partículas cargadas son aquellas que poseen carga eléctrica (protones, electrones o iones), y que son producidos en aceleradores lineales, ciclotrones o sincrotrones, según su aplicabilidad en la clínica o en la investigación **(24,25)**. Las terapias con estas partículas tienen ventajas sobre las realizadas con fotones en la radioterapia actual dada la posibilidad de reducir las dosis de radiación sobre los órganos sanos **(24,25)**. Los equipos de tratamiento clínico en radioterapia con partículas cargadas más habituales son los de protones, seguidos de otros iones como de carbono principalmente. Otros iones son de helio, hidrogeno, litio, boro, nitrógeno, oxígeno y neón **(24,25)**.

En tratamientos con fotones y electrones, hay depósito de energía en un amplio rango de profundidad una vez hay interacción con la materia, por lo cual, los tejidos presentes en el recorrido del haz de radiación se ven expuestos continuamente a dosis de radiación **(26,27)**. Esto hace que durante los procesos de planeación se tenga especial precaución con las dosis de radiación que recibirán los órganos sanos durante el tratamiento. En los tra-

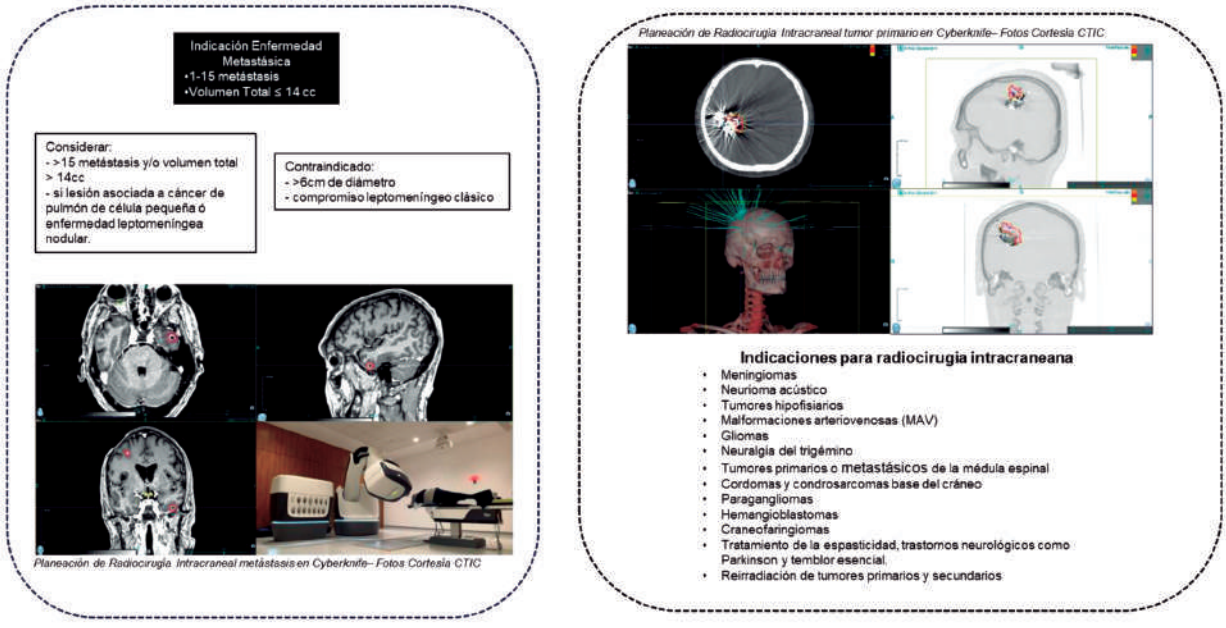


Figura 2. Indicaciones para la realización de la radiocirugía Intracraneal.

tamientos con partículas cargadas, la atenuación del haz es diferente: las partículas se desaceleran poco a poco en su recorrido, depositando una pequeña cantidad de energía hasta que se frenan por completo, produciendo entonces un depósito de energía más alto, de máxima dosis y muy localizado conocido como pico de Bragg **(26,27)**. Como característica adicional, observamos también la rápida caída de la dosis a cero inmediatamente después de este pico. Este efecto se traduce en que los tejidos previos al volumen blanco sean poco irradiados, y adicionalmente que los tejidos posteriores reciban muy poco o nulas dosis de radiación de salida **(24, 25,27)**.

Recientemente, el uso de la terapia de protones ha sido usada de forma común para el tratamiento de pacientes con cáncer en Estados Unidos y Europa **(28)**. Aún está pendiente definir en ensayos clínicos si la radioterapia con protones es superior a otras formas de radioterapia, pero se considera que permite una entrega de radioterapia más precisa, con mayor dosis y más segura que la radioterapia de intensidad modulada **(26,27)**. Los pacientes en oncología pediátrica que son llevados a radioterapia presentan un riesgo importante de efectos secundarios en relación a alteraciones de crecimiento, hormonales y neoplasias radioinducidas, esto favorecido por la larga expectativa de vida de estos pacientes en la actualidad, por lo cual, las terapias con protones han tomado especial relevancia en esta población **(24,25,29)**. La protonterapia parece disminuir la incidencia y severidad de efectos tardíos, mostrando beneficios en preservación neuro-cognitiva, en la audición y desenlaces endocrinos **(30)**. Pero requiere de un cuidado especial en el momento de limitar la dosis sobre el tallo cerebral por la posibilidad de generar picos de altas dosis sobre esta estructura con consecuencias y riesgos fatales **(30)**. La terapia de protones es un tratamiento prometedor para este grupo de pacientes pediátricos, ofreciendo nuevas alternativas para limitar el impacto de la radiación a largo plazo y mejorar desenlaces de calidad de vida. Actualmente en América Latina no se dispone de ninguna unidad funcionando de protonterapia, con una unidad en construcción en Argentina la cual sería la primera de la región.

Dentro de los tumores que clásicamente conocemos como radio-resistentes, tenemos el carcinoma adenoide quístico, melanoma, cordoma y sarcoma de tejidos blandos, los pacientes con estos tipos de tumor son los principalmente representados en estudios clínicos de este tipo de terapias **(29)**. La literatura muestra altas tasas de control local y bajos índices de toxicidad grado 3 o mayor en comparación con los tratamientos actuales de radiación ionizante con fotones **(29)**.

Radioterapia guiada por resonancia magnética (MRgRT)

Uno de los objetivos principales con la progresiva evolución tecnológica en radioterapia externa es el foco en aumentar las tasas de control local y la disminución de efectos secundarios derivados del uso de radiación ionizante, todo ello con el impacto de la radioterapia guiada por imágenes (IGRT), la cual permite, mediante procesos de verificación de posicionamiento, la máxima precisión al momento de administrar el tratamiento de radioterapia correspondiente.

Históricamente, los aceleradores lineales ofrecen IGRT basada en imágenes de rayos X, sea kilovoltaje (kV) o de megavoltaje (MV), que permiten una visualización adecuada de los volúmenes de tratamiento y/o de los órganos a riesgo en cada sesión de tratamiento. La resonancia magnética también ofrece imágenes en tiempo real, pero por sus características, brinda una mayor resolución y una mejor visualización de los tejidos blandos principalmente, permitiendo así una máxima identificación de los volúmenes blanco de tratamiento y del movimiento de este, lo anterior además con la ventaja de la no exposición a radiación ionizante para obtención de estas imágenes **(31-33)**. Esto se define como Radioterapia guiada por Resonancia Magnética (MRgRT), un tratamiento de radioterapia de mayor precisión, omitiendo el uso de marcadores fiduciales y disminuyendo la exposición de tejidos sanos a dosis terapéuticas de radioterapia mediante la disminución de márgenes de tratamiento y con posibilidad de control de movimiento y adaptación del plan de tratamiento como se explica a continuación **(31-33)**.

La tecnología de Radioterapia guiada por Resonancia Magnética (MRgRT) ofrece, además del beneficio de mejor visualización de órganos sanos, especialmente a nivel intra-abdominal, la opción de tratamiento adaptativo del plan original según los cambios y hallazgos, al momento de cada sesión de tratamiento, buscando mantener una cobertura optima en relación de los objetivos de planeación inicial y respetando la dosimetría de los órganos a riesgo **(31-33)**. En la actualidad, existen equipos de radioterapia guiada por resonancia con diferentes campos magnéticos de 0.2 hasta 3 teslas, cada uno con variables relacionadas con resolución de imágenes, costos, requerimientos de espacio para su funcionamiento, compatibilidad con implantes de metal, entre otras características **(31-33)**.

Se ha mostrado en reportes de caso, estudios fase I y fase II, que el uso de MRgRT tiene desenlaces clínicos comparables o incluso algunos superiores con la implementación de esta tecnología **(31-33)**. En las patologías que a la fecha se ha visto que la visualización intra-fracción con imágenes de resonancia, la adaptación y replaneación dosimétrica tienen valor clínico son cáncer de páncreas, lesiones de localización intra-hepática, tumores intratorácicos, cáncer de próstata y en pacientes pediátricos **(31,32)**.

La MRgRT, como tecnología basada en la obtención de imágenes de mayor calidad durante los tratamientos de radioterapia tiene claramente ventajas sobre las tecnologías ampliamente difundidas a nivel mundial en la actualidad, sin embargo, existen aún detalles a tener en cuenta como la alta susceptibilidad a creación de artefactos, particularmente los que se presentan con los movimientos internos **(33)**. Así mismo la existencia de diferentes secuencias de imágenes, cada una con diferentes utilidades según la patología en tratamiento y la optimización de los tiempos y flujos de trabajo para los tratamientos de radioterapia adaptativa y replaneación del mismo **(32)**.

Radioterapia adaptativa

La radioterapia adaptativa ART (por sus siglas en inglés) es un tipo de tratamiento que por medio de la retroalimentación sistemática permite la adaptación y re-optimización del plan de tratamiento de radioterapia, con el fin de adaptarlo a los cambios que se presentan durante el curso de este. Los cambios pueden obedecer a variaciones anatómicas y fisiológicas, como peso, tamaño tumoral, deformación orgánica, geometría orgánica, respiración, peristaltismo o movimiento, que pueden ser derivadas del curso de la enfermedad o como respuesta al tratamiento oncológico **(34)**.

La principal clasificación de los tipos de ART es de acuerdo con la temporalidad en la que se realiza la adaptación. El tipo fuera de línea se realiza entre fracciones sin afectar el curso normal del tratamiento inicial propuesto, con la toma de una nueva imagen, delimitación y planeación, así como la garantía de dosis administrada individualizada, siguiendo el tiempo usual que toma el proceso **(34)**. En contraste el tipo en línea, se efectúa el cambio previo a la administración de una nueva fracción, por lo tanto, se realiza el proceso de toma de nueva imagen, delimitación y planeación mientras el paciente se encuentra en posición de tratamiento y de forma por una vía rápida **(34)**. Por último, el tipo en Tiempo Real responde a los cambios por fenómenos internos durante la fracción (ej. respiraciones, peristaltismo o movimiento), este tipo de ART depende principalmente del seguimiento dinámico por la máquina de tratamiento dado por la toma de imágenes continúas y la replaneación de dosis generada por los algoritmos; un ejemplo de esta tecnología se encuentra en el "CyberKnife- marca registrada de Accuray" que cuenta con sistema de seguimiento a la respiración **(34)**. Adicionalmente, se encuentra en desarrollo una ART con respuesta a los cambios biológicos que se presentan previo a los cambios anatómicos, por el momento se encuentran en desarrollo los ensayos clínicos evaluando los beneficios basado en estos marcadores biológicos **(35)**.

Se han evaluado tres elementos fundamentales que influyen directamente en la calidad y precisión del tratamiento: la correcta elección de imágenes, el registro de imágenes y la evaluación del flujo de trabajo **(34)**. Hasta el momento se encuentra en desarrollo la evidencia clínica de la implementación de ART en cáncer de pulmón y cabeza y cue-

llo **(34)**. La Radioterapia Adaptativa actualmente es un tipo de tratamiento que se encuentra en mejoramiento de la mano del desarrollo tecnológico, buscando optimizar el flujo de trabajo acortando tiempos y reduciendo costos, además de aumentar su precisión implementando Inteligencia Artificial dentro de las máquinas de tratamiento **(35)**. La **Figura 3** incluye el flujo de trabajo para la radioterapia adaptativa.

Radioterapia FLASH

La radiación con una tasa de dosis ultra-alta mayor de 40 Gy por segundos fue definida como terapia FLASH por Favaudon y cols. en 2014 **(36)**. La radioterapia FLASH ofrece una técnica que entrega una dosis de radiación ultra alta al tumor en un tiempo extremadamente corto de tiempo siendo 400 veces más rápida que la radioterapia convencional. A diferencia de la radioterapia convencional 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 pre-clínicos y en los primeros estudios clínicos **(37)**. 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 **(38)**. 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 (el corto tiempo de entrega que limita su movimiento) y el control tumoral pero además por el reconocimiento de diferentes respuestas del tejido tumoral y los tejidos sanos **(38)**. Se espera que la radioterapia FLASH pueda convertirse en una de las principales tecnologías de la práctica clínica de la radioterapia en un futuro próximo para pacientes con diferentes tumores.

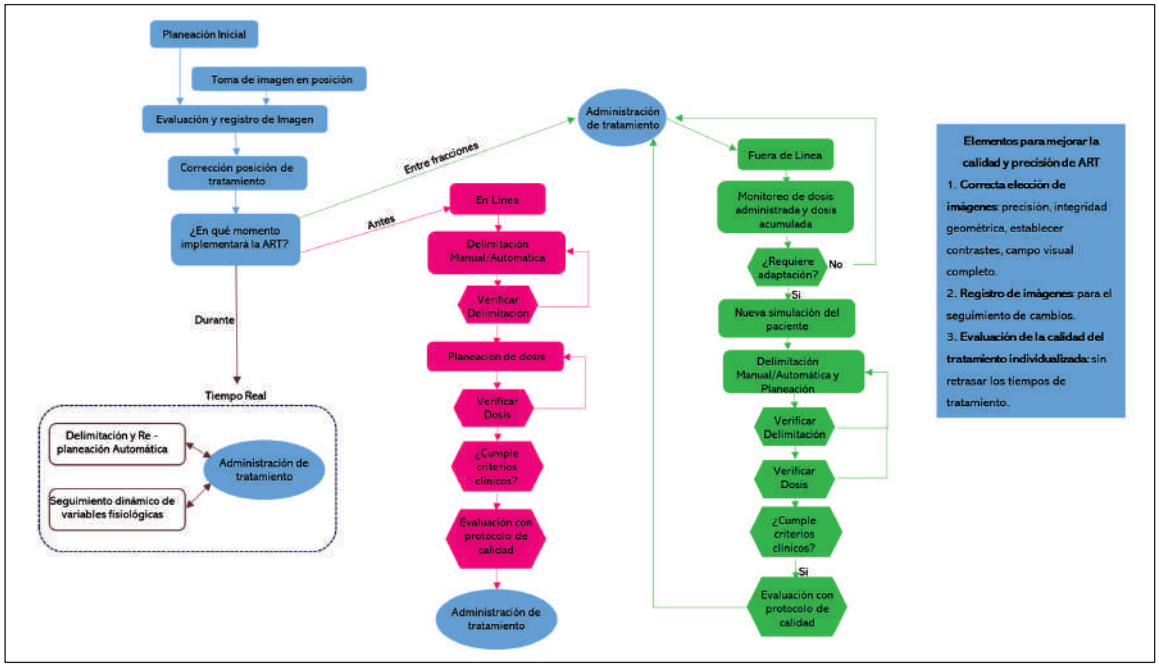


Figura 3. Flujo de trabajo para la radioterapia adaptativa (ART; figura adaptada de Glide-Hurst CK, Lee P, Yock AD, Olsen JR, Cao M, Siddiqui F, et al. Adaptive Radiation Therapy (ART) Strategies and Technical Considerations: A State of the ART Review From NRG Oncology. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2021 Mar 15;109(4):1054-1075. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.10.021.)

Conclusión

La radioterapia ha tenido diferentes avances enfocados en mejorar la forma como se entrega, disminuir su toxicidad y ofrecer nuevas opciones terapéuticas para pacientes con enfermedad oligometastásica. Han existido cambios en la energía utilizada, la forma para generar la energía de irradiación, la conformación de la dosis, el uso de equipos electrónicos y la sistematización de la planeación del tratamiento; así como uso de diferentes tecnologías de imágenes para mejorar la exactitud de la radiación, permitiendo un tratamiento más seguro, preciso y en un menor tiempo de duración.

Referencias

1. *Mehta SR, Suhag V, Semwal M, Sharma N. Radiotherapy: Basic Concepts and Recent Advances. Med J Armed Forces India. 2010;66(2):158-62.*
2. *Thariat J, Hannoun-Levi JM, Sun Myint A, Vuong T, Gerard JP. Past, present, and future of radiotherapy for the benefit of patients. Nat Rev Clin Oncol. 2013;10(1):52-60.*
3. *Donya M, Radford M, ElGuindy A, Firmin D, Yacoub MH. Radiation in medicine: Origins, risks and aspirations. Glob Cardiol Sci Pract. 2014;2014(4):437-48.*
4. *Schaue D, McBride WH. Opportunities and challenges of radiotherapy for treating cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2015;12(9):527-40.*
5. *Taylor A, Powell ME. Intensity-modulated radiotherapy--what is it? Cancer Imaging. 2004;4(2):68-73.*
6. *Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2011;12(2):127-36.*
7. *Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Jackson A, Amols HI. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;70(4):1124-9.*
8. *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):967-96.*
9. *Radhakrishnan S, Chandrasekaran A, Sarma Y, Balakrishnan S, Nandigam J. Dosimetric Comparison between Single and Dual Arc-Volumetric Modulated Arc Radiotherapy and Intensity Modulated Radiotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma Using a Simultaneous Integrated Boost Technique. Asian Pac J Cancer Prev. 2017;18(5):1395-402.*
10. *Quan EM, Li X, Li Y, Wang X, Kudchadker RJ, Johnson JL, et al. A comprehensive comparison of IMRT and VMAT plan quality for prostate cancer treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;83(4):1169-78.*
11. *Mackie TR. History of tomotherapy. Phys Med Biol. 2006;51(13):R427-53.*
12. *Mackie TR. From model-based dose computation to tomotherapy. Med Phys. 2023;50 Suppl 1:70-3.*
13. *Turcas A, Kelly SM, Clementel E, Cernea D. Tomotherapy for cranio-spinal irradiation. Clin Transl Radiat Oncol. 2023;38:96-103.*
14. *Sterzing F, Engenhart-Cabillic R, Flentje M, Debus J. Image-guided radiotherapy: a new dimension in radiation oncology. Dtsch Arztebl Int. 2011;108(16):274-80.*
15. *Martin A, Gaya A. Stereotactic body radiotherapy: a review. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2010;22(3):157-72.*
16. *Pacifico P, Colciago RR, De Felice F, Boldrini L, Salvestrini V, Nardone V, et al. A critical review on oligometastatic disease: a radiation oncologist's perspective. Med Oncol. 2022;39(12):181.*
17. *Formenti SC, Rudqvist NP, Golden E, Cooper B, Wennerberg E, Lhuillier C, et al. Radiotherapy induces responses of lung cancer to CTLA-4 blockade. Nat Med. 2018;24(12):1845-51.*
18. *Harrow S, Palma DA, Olson R, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic Radiation for the Comprehensive Treatment of Oligometastases (SABR-COMET): Extended Long-Term Outcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2022;114(4):611-6.*
19. *Lehrer EJ, Singh R, Wang M, Chinchilli VM, Trifiletti DM, Ost P, et al. Safety and Survival Rates Associated With Ablative Stereotactic Radiotherapy for Patients With Oligometastatic Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol. 2021;7(1):92-106.*
20. *Guberina M, Santiago Garcia A, Khouya A, Pottgen C, Holubyev K, Ringbaek TP, et al. Comparison of Online-Onboard Adaptive Intensity-Modulated Radiation Therapy or Volumetric-Modulated Arc Radiotherapy With Image-Guided Radiotherapy for Patients With Gynecologic Tumors in Dependence on Fractionation and the Planning Target Volume Margin. JAMA Netw Open. 2023;6(3):e234066.*
21. *Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, Akabane A, Higuchi Y, Kawagishi J, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. Lancet Oncol. 2014;15(4):387-95.*

22. *Gondi V, Bauman G, Bradfield L, Burri SH, Cabrera AR, Cunningham DA, et al. Radiation Therapy for Brain Metastases: An ASTRO Clinical Practice Guideline. Pract Radiat Oncol. 2022;12(4):265-82.*

23. *Ladbury C, Pennock M, Yilmaz T, Ankrah NK, Andraos T, Gogineni E, et al. Stereotactic Radiosurgery in the Management of Brain Metastases: A Case-Based Radiosurgery Society Practice Guideline. Adv Radiat Oncol. 2024;9(3):101402.*

24. *Lozares S, Mañeru F, Pellejero S. Radioterapia con partículas pesadas. Anales del Sistema Sanitario de Navarra. 2009;32:85-95.*

25. *Helm A, Fournier C. High-LET charged particles: radiobiology and application for new approaches in radiotherapy. Strahlenther Onkol. 2023;199(12):1225-41.*

26. *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. 2021;11:737837.*

27. *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(4):e229025.*

28. *Mohan R, Grosshans D. Proton therapy - Present and future. Adv Drug Deliv Rev. 2017;109:26-44.*

29. *Kim KS, Wu HG. Who Will Benefit from Charged-Particle Therapy? Cancer Res Treat. 2021;53(3):621-34.*

30. *Baliga S, Yock TI. Proton beam therapy in pediatric oncology. Curr Opin Pediatr. 2019;31(1):28-34.*

31. *Ladbury C, Amini A, Schwer A, Liu A, Williams T, Lee P. Clinical Applications of Magnetic Resonance-Guided Radiotherapy: A Narrative Review. Cancers (Basel). 2023;15(11).*

32. *Randall JW, Rammohan N, Das IJ, Yadav P. Towards Accurate and Precise Image-Guided Radiotherapy: Clinical Applications of the MR-Linac. J Clin Med. 2022;11(14).*

33. *Hehakaya C, Sharma AM, van der Voort Van Zijp JRN, Grobbee DE, Verkooijen HM, Izaguirre EW, Moors EHM. Implementation of Magnetic Resonance Imaging-Guided Radiation Therapy in Routine Care: Opportunities and Challenges in the United States. Adv Radiat Oncol. 2022;7(5):100953.*

34. *Glide-Hurst CK, Lee P, Yock AD, Olsen JR, Cao M, Siddiqui F, et al. Adaptive Radiation Therapy (ART) Strategies and Technical Considerations: A State of the ART Review From NRG Oncology. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2021;109(4):1054-75.*

35. *Brock KK. Adaptive Radiotherapy: Moving Into the Future. Semin Radiat Oncol. 2019;29(3):181-4.*

36. *Favaudon V, Caplier L, Monceau V, Pouzoulet F, Sayarath M, Fouillade C, 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.*

37. *Borghini A, Vecoli C, Labate L, Panetta D, Andreassi MG, Gizzi LA. FLASH ultra-high dose rates in radiotherapy: preclinical and radiobiological evidence. Int J Radiat Biol. 2022;98(2):127-35.*

38. *Lv Y, Lv Y, Wang Z, Lan T, Feng X, Chen H, et al. FLASH radiotherapy: A promising new method for radiotherapy. Oncol Lett. 2022;24(6):419.*

ARTÍCULO ESPECIAL

Proceso de cuidado nutricional en cáncer bajo el concepto de atención centrada en la persona: Proceso HOPE

Process of nutritional care in cancer under the concept of person-centered care: HOPE Process

Olga Lucía Pinzón-Espitia[1,2], Andrea Prada[2], Sandra Liliana Rodríguez[2], Elvy Milena Parra Coronado[2]

1. Departamento de Nutrición Humana, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia
2. Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia

Resumen

Introducción: La desnutrición es una característica común en los pacientes con cáncer con un impacto negativo en la calidad de vida, que se da en los pacientes como consecuencia tanto de la presencia del tumor, como de los tratamientos médicos y quirúrgicos contra el cáncer, lo cual hace necesario gestionar un proceso de atención nutricional. **Objetivo:** Proponer un proceso de cuidado nutricional en cáncer bajo el concepto de atención centrada en la persona y el Modelo del Instituto Picker. **Métodos:** La presente revisión de literatura se llevó a cabo siguiendo la metodología de Arksey y O'Malley y las directrices PRISMA, a partir de la cual se llevaron a cabo búsquedas sistemáticas en las bases de datos PubMed, ScienceDirect y SciELO. Se gestionó la información mediante herramienta impulsada por Inteligencia Artificial (IA) para revisiones sistemáticas de la literatura Rayyan. **Resultados:** Se identificaron 886 artículos en una búsqueda inicial que permitió seleccionar 8 artículos en el periodo 2019- 2022 que cumplieron con los criterios establecidos en la presente revisión, que permitieron la descripción de los procesos identificados en términos de procesos de nutricional en cáncer bajo el concepto de atención centrada en la persona. **Conclusiones:** A partir de la revisión, se adaptan las intervenciones recomendadas en las guías de práctica en nutrición basada en la evidencia oncológica por la Academia de Nutrición y Dietética, que permiten la articulación del concepto de atención centrada en la persona al proceso de cuidado nutricional en hospitales oncológicos.

Palabras clave: Servicio de Oncología en Hospital; Terapia Nutricional; Apoyo Nutricional; Evaluación de Procesos y Resultados en Atención de Salud; Atención Dirigida al Paciente.

Recibido:
Enero 15, 2024

Aceptado:
Enero 18, 2024

Correspondencia:
olpinzone@unal.edu.co

DOI: 10.56050/01205498.2385

Abstract

Introduction: Malnutrition is a common feature in cancer patients with a negative impact on quality of life, which occurs in patients because of both the presence of the tumor, as well as medical and surgical treatments against cancer, making it necessary to manage a nutritional care process. **Objective:** To propose a nutritional care process in cancer under the concept of person-centered care and the Picker Institute Model. **Methods:** The present literature review was carried out following the methodology of Arksey and O'Malley and the PRISMA guidelines, from which systematic searches were carried out in the databases PubMed, ScienceDirect and SciELO. Information was managed using an Artificial Intelligence (AI)-driven tool for systematic reviews of the Rayyan literature. **Results:** 886 articles were identified in an initial search that allowed the selection of 8 articles in the period 2019- 2022 that met the criteria established in the present review, which allowed the description of the processes identified in terms of nutritional processes in cancer under the concept of person-centered care. **Conclusions:** From the review, we adapt the interventions recommended in the oncology evidence-based nutrition practice guidelines by the Academy of Nutrition and Dietetics, which allow the articulation of the concept of person-centered care to the nutritional care process in oncology hospitals.

Keywords: Oncology Service in Hospital; Nutrition Therapy; Nutritional Support; Outcome and Process Assessment; Health Care; Patient-Centered Care.

Introducción

Las enfermedades neoplásicas representan la segunda causa de muerte en todo el mundo y se espera que el número de nuevos casos aumente significativamente en las próximas décadas, de acuerdo con reporte a la guía de práctica de Nutrición clínica en cáncer de la Sociedad Europea de Nutrición Parenteral y Enteral (ESPEN) **(1)**. La desnutrición es una característica común en los pacientes con cáncer con un impacto negativo en la calidad de vida, que se da en los pacientes como consecuencia tanto de la presencia del tumor, como de los tratamientos médicos y quirúrgicos contra el cáncer, lo cual hace necesario gestionar un proceso de atención nutricional (NCPM, por sus siglas en inglés) en el marco de la atención multimodal del cáncer, y aún más cuando se ha estimado que hasta el 10-20% de los pacientes con cáncer mueren debido a las consecuencias de la desnutrición más que por el tumor en sí **(1-3)**.

La Academia de Nutrición y Dietética, define el NCPM como un método sistemático que utilizan los profesionales para proporcionar cuidados nutricionales en diversos entornos individuales y poblacionales, dicho método incluye un marco común para la atención, la investigación, el pensamiento crítico y la gestión documental en nutrición, contribuyendo así a un mayor reconocimiento del valor de la atención nutricional por parte de otros profesionales sanitarios, y una mejor aplicación de las directrices basadas en la evidencia **(4,5)**. Por consiguiente, el NCPM requiere de una gestión bajo el concepto de atención centrada en las personas. El Instituto Picker, define la atención centrada en la persona como un enfoque que sitúa a las personas en el centro de los servicios sociales y de salud, incluidos la atención, el apoyo y la habilitación, reconociéndolos como individuos, que pueden desempeñar un papel activo en su atención y en el que se comprenden y respetan sus necesidades y preferencias, abarcando además

las experiencias del personal sanitario y asistencial desde un desempeño de funciones gratificantes y satisfactorias en entornos que respaldan su propio bienestar y les permiten brindar los más altos estándares de atención **(6-10)**.

Un análisis de datos secundarios de todos los datos informados por pacientes y empleados recopilados por el Instituto Picker de Alemania en encuestas transversales entre 2003 y 2016, que incluyó 6154 pacientes de 19 hospitales y 103 departamentos, y que evaluaron los PRO (satisfacción general, menos molestias, complicaciones, éxito del tratamiento, voluntad de recomendar), encontraron que la asociación entre la colaboración interprofesional a nivel de departamento y los PRO a nivel de paciente deben ser aspectos a incluir y analizar en futuros modelos teniendo en cuenta las características específicas de las instituciones de salud y sus posibles mecanismos de efecto **(11)**. El enfoque de la atención centrada en las personas, específicamente en los pacientes con cáncer es fundamental y se constituye en un aporte de valor en salud, dadas las limitaciones existentes en la evaluación de las necesidades e implementación de las intervenciones de atención de apoyo desde el momento del diagnóstico, y monitoreo periódico para ayudar a los pacientes a vivir la mejor calidad de vida posible **(12-18)**. Por lo anterior, el objetivo de la presente revisión fue proponer un proceso de cuidado nutricional en cáncer bajo el concepto de atención centrada en la persona y el Modelo del Instituto Picker, para la implementación en Centro de Tratamiento e Investigación sobre cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), dedicado a la atención integral y la investigación en cáncer en Colombia y la región. La presente revisión de literatura se realizó siguiendo el marco metodológico adoptado del modelo de Arksey y O'Malley **(19)**, e incluyendo las directrices PRISMA -Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses for Scoping Review **(20,21)**. El proceso metodológico se dividió en cinco etapas.

1. Identificación de la pregunta de investigación

La pregunta de investigación que se formuló fue la siguiente: ¿Cuáles son los procesos de cuidado nutricional en pacientes hospitalizados con cáncer referidos bajo el concepto de la atención centrada en la persona?

2. Identificación de estudios relevantes

Los estudios relevantes se identificaron mediante la búsqueda en la bibliografía publicada en los últimos cinco años (2018-2023) en PubMed, ScienceDirect y SciELO. Las palabras clave incluyeron términos MeSH principales "Oncology Service, Hospital", "Nutrition Therapy", "Nutritional Support", "Patient-Centered Care", "Outcome and Process Assessment, Health Care" y términos MeSH complementarios "Diet, Food, and Nutrition". Los artículos incluidos en esta revisión exploratoria cumplieron con los siguientes criterios de inclusión especificados: a) Ensayo clínico, metanálisis, ensayo controlado aleatorio, revisión y revisión sistemática; b) identificar procesos de cuidado nutricional en pacientes con cáncer mayores de 18 años; c) publicado en inglés o español; y d) publicado entre enero de 2018 y agosto de 2023; e) humanos.

3. Selección de estudios

La selección de los estudios se llevó a cabo como se describió anteriormente y siguiendo la lista de chequeo PRISMA **(20)**. En una primera etapa los resultados de la búsqueda se importaron a una herramienta impulsada por Inteligencia Artificial (IA) para revisiones sistemáticas de la literatura (https://www.rayyan.ai) para realizar la comprobación de duplicación, eliminando así 50 artículos. De los 886 estudios restantes se procedió a lectura de título y resumen, 777 fueron descartados con base en los criterios de inclusión y de exclusión. Se encontró que 109 eran artículos potencialmente elegibles, por lo cual posteriormente, se analizó la relevancia de cada uno de los resúmenes, eliminando 70 en este proceso. Finalmente, se examinó el texto completo de los 39 artículos restantes y se eligieron 8 para el análisis final (**Figura 1**).

4. Representación gráfica de los datos

Se extrajeron cuatro componentes específicos mediante un formulario estandarizado que

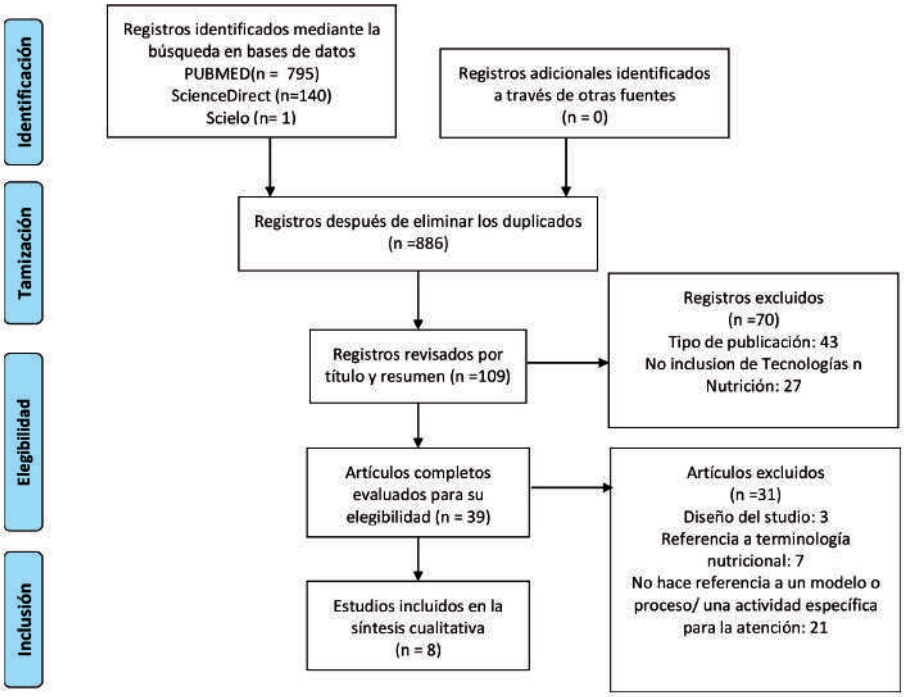


Figure 1. Diagrama PRISMA.

incluyó a) datos generales (autor[es], año de publicación y país); b); institucionalidad del proceso de cuidado nutricional; c) elementos metodológicos (diseño del estudio y población) y d) datos relacionados con el modelo.

5. **Recopilación, resumen y presentación de informes de los resultados**

   Los resultados se clasificaron de acuerdo con las actividades o puntos clave descritos en los procesos de cuidado nutricional identificados en la literatura (**Tabla 1**).

6. **Resultados**

   Los resultados se presentan en dos secciones diferentes: descripción de los procesos identificados en términos de procesos de nutricional en cáncer bajo el concepto de atención centrada en la persona y en la discusión la propuesta del modelo HOPE para CTIC.

Características de los estudios incluidos

Los 8 documentos procedían de un total de 5 países, Estados Unidos, Australia, Canadá, Reino Unido y Países Bajos, lo cual permite mostrar una diversidad geográfica y cultural. Los artículos se publicaron entre 2019 y 2022. Las características de los estudios se muestran en la **Tabla 1**. De estos 8 estudios, el 50 % (n = 4) se identificaron como estudios de revisiones que incluyeron resultados primarios informados con mayor frecuencia.

Descripción de los procesos identificados en términos de procesos de atención nutricional en cáncer bajo el concepto de atención centrada en la persona

A partir de los ocho documentos identificados se evidencia la descripción de modelos hacen referencia a un proceso que mínimo incluya de cuatro pasos interrelacionados, que establece como puerta de entrada la evaluación nutricional, el diagnóstico nutricional, la intervención nutricional y el seguimiento y evaluación nutricional. Dicho proceso de atención nutricional (NCPM) es un enfoque estandarizado y sistemático que los profesionales de la nutrición (denominados Dietistas Registrados, RD, en la mayor parte de Canadá y el Reino Uni-

Número	Datos generales (autor[es], año de publicación y país)	Proceso de cuidado nutricional	Elementos metodológicos (diseño del estudio y población)	Datos relacionados con el modelo
1	Gillis C, Hasil L, Kasvis P, Bibby N, Davies SJ, Prado CM, West MA, Shaw C. 2021. Canadá, Reino Unido (22).	Enfoque del Modelo de Proceso de Atención Nutricional para la Prehabilitación Quirúrgica en Oncología.	Artículo de revisión. Paciente quirúrgico preoperatorio en prehabilitación oncológica.	El modelo sigue la evaluación nutricional y consta de cuatro pasos interrelacionados: (1) Evaluación nutricional, (2) Diagnóstico nutricional, (3) Intervención nutricional y (4) Seguimiento y evaluación nutricional.
2	O'Sullivan TA, Lo J, Vivanti A. 2019. Australia (23).	Predictores del proceso de atención nutricional y el uso, aplicabilidad e importancia de la terminología en dietistas de Asia-Pacífico	Encuesta en línea que evaluaba la implementación, el conocimiento del PCN. Miembros de asociaciones dietéticas de Australia, Nueva Zelanda y Singapur (n=377 Dietistas)	Marco normalizado Incluye cuatro actividades principales de atención nutricional: (1) Evaluación, (2) Diagnóstico, (3) Intervención y (4) Supervisión y evaluación; operando dentro de la variable de entornos de práctica, que incluye entornos económicos, sistemas sociales y sistemas de atención de la salud.
3	Kemp JD, Hamady CM, Ludy MJ. 2022. Estados Unidos (24)	Análisis de datos fuera de la práctica clínica: una aplicación innovadora del proceso y modelo de atención nutricional	Aplicaciones de Práctica Profesional. Academia de Nutrición y Dietética.	Uso del Proceso y modelo de atención (NCPM) como plantilla, que permita que un profesional pueda evaluar el situación, diagnosticar el problema, crear intervenciones, y monitorear y evaluar los resultados independientemente de su entorno, utilizando un rango de datos. El NCPM al que hace referencia es el publicado por la Academia (4).
4	Findlay M, Rankin NM, Shaw T, White K, Boyer M, Milross C, De Abreu LourenÃ§o R, Brown C, Collett G, Beale P, Bauer JD. 2022. Estados Unidos (25).	Best Evidence to Best Practice: La implementación de un modelo innovador de atención nutricional para pacientes con cáncer de cabeza y cuello mejora los resultados	Diseño de estudio pre y post de métodos mixtos para evaluar los resultados de interés antes y después de la implementación de un modelo piloto de atención nutricional basado en evidencia. Pacientes con cáncer de cabeza y cuello. La auditoría clínica inicial (n = 98). Datos post - implementación (n = 34)	Marco de intervención del modelo: (1) Estrategias de cambio de práctica clínica, (2) Participación de Equipo Multidisciplinario, (3) Atención integrada, (4) Estrategias de tecnología de la información, (5) auditoría y retroalimentación, (6) Educación y apoyo del personal y (7) Participación de líderes de opinión de alto nivel dentro de la organización

5	Kirkegaard A, Ball L, Mitchell L, Williams LT. 2022. Australia (26).	El modelo Quality in Nutrition Care (QUINCE): desarrollo de un modelo basado en las perspectivas de los consumidores de atención médica australianos	Estudio cualitativo. Consumidores de servicios de salud (n=23).	Modelo de atención nutricional de calidad derivado del consumidor que incluye cinco componentes interconectados: (1) Atención nutricional de calidad ocurre dentro de un sistema social integrado, (2) Atención nutricional de calidad esté disponible, sea accesible y asequible, (3) la atención nutricional de calidad está actualizada y basada en evidencia, (4) Atención nutricional de calidad se sustenta en relaciones positivas, y (5) Atención nutricional de calidad se personaliza según las necesidades de los consumidores.
6	Holdoway A, Page F, Bauer J, Dervan N, Maier AB. 2022. Australia / Países Bajos (27).	Atención nutricional individualizada para la desnutrición relacionada con la enfermedad: mejorar los resultados centrándose en lo que importa a los pacientes	Artículo de revisión. Paciente con desnutrición relacionada con enfermedades.	Cuatro pilares clave sustentan la atención nutricional individualizada: (1) Lo que les importa a los pacientes, (2) la toma de decisiones compartida, (3) La atención nutricional multimodal basada en evidencia y (4) El seguimiento efectivo de los resultados.
7	Rushton, Alita et al. 2021. Australia (28)	Oportunidades del dietista dentro del proceso de atención nutricional para pacientes con o en riesgo de desnutrición	Artículo de revisión.	Modelo multidisciplinario de atención nutricional, incluyendo dietistas para favorecer resultados positivos para los pacientes. Un diagnóstico nutricional por dietistas favorece un tratamiento y seguimiento que favorezca un aumento de la ingesta de energía y proteínas y un mejor estado nutricional.
8	Vanherle K, Werkman AM, Baete E, Barkmeijer A, Kolm A, Gast C, et al. 2018. Países bajos, Bélgica, Austria, Alemania (29)	Modelo estándar propuesto y terminología coherente para la monitorización y evaluación de resultados en diferentes entornos de atención dietética: resultados del proyecto IMPECD patrocinado por la UE	Artículo de revisión.	Enfoque multimodal y multidisciplinario. Describe un Proceso de Atención Dietética, incluye cinco pasos de evaluación dietética, diagnóstico, planificación, implementación de la intervención (incluido el monitoreo) y evaluación de resultados; sigue implícitamente una construcción de modelo lógico, principalmente en una visualización circular (no lineal).

Tabla 1. Resumen de los artículos incluidos en la revisión.

do, y Nutricionistas Dietistas Registrados, RDN, en los Estados Unidos), utilizan para brindar atención, el cual a su vez es adoptado por asociaciones dietéticas internacionales **(4,30-33)**.

El NCPM representa un estándar global para la prestación de atención nutricional. El enfoque del Modelo de Proceso de Atención Nutricional para la Prehabilitación Quirúrgica en Oncología descrito por Gillis C y colaboradores **(22)** describe el proceso de atención nutricional como un método estandarizado y sistemático utilizado por los profesionales de la nutrición para evaluar, diagnosticar, tratar y monitorear a los pacientes, el cual es fundamental iniciar desde el concepto de prehabilitación para los pacientes que serán sometidos a cirugía con el fin de prevenir complicaciones asociadas a la desnutrición en el paciente oncológico prequirúrgico.

En el marco del NCPM para la Prehabilitación Quirúrgica, la detección temprana en la primera cita hospitalaria antes de la cirugía, o como mínimo en la primera visita quirúrgica, utilizando una herramienta de evaluación nutricional validada, ofrece la oportunidad de establecer un plan de intervención nutricional especializada que podría mejorar los resultados de los pacientes **(34)**. La terapia nutricional de recuperación durante aproximadamente 7 a 14 días antes de la cirugía mejora los resultados posoperatorios, incluida la duración de la estancia hospitalaria y las complicaciones **(35-37)**.

En los pacientes con cáncer que serán sometidos a cirugía, la calidad en la cirugía a menudo se evalúa en términos de complicaciones perioperatorias, como el sitio quirúrgico, infecciones y readmisiones, actualmente es importante incluir las complicaciones que son de interés de los pacientes quienes son los usuarios finales de la atención quirúrgica, como puede ser el estado funcional, que rara vez es evaluado, así como los trastornos del metabolismo y la nutrición, que pueden proporcionar a los pacientes una voz en la evaluación de la calidad de su atención y aporta una mayor responsabilidad en la evaluación del aporte de valor en la atención **(18,38-42)**. Los cuidados y terapias dietéticas cobran cada vez más importancia en el marco de un manejo integral de las enfermedades agudas y en el marco de un contexto de aumento constante de los costos sanitarios relacionados con las enfermedades crónicas no transmisibles en todo el mundo **(29)**.

La atención nutricional individualizada para la desnutrición relacionada con enfermedades centrada en la persona puede contribuir a mejorar los resultados clínicos y administrativos. Es importante propender por brindar una atención que satisfaga las preferencias, necesidades y valores de los pacientes, y que sea segura y efectiva, como factor clave para una atención médica de buena calidad **(27)**. La implementación a su vez de un NCPM puede a la generación de planes de mejoramiento institucionales que generen confianza, obtengan corroboración gerencial y demostración de los beneficios, incluida una mejor atención al paciente **(23,43)**.

La desnutrición relacionada con enfermedades (DRM, por sus siglas en inglés) tiene efectos significativos en los pacientes y sus familias, pero a menudo lo que les importa a los pacientes no se capta en la investigación, donde la atención se centra a menudo en medir las consecuencias clínicas y económicas adversas de la DRM, por consiguiente es necesario incentivar una atención nutricional individualizada (INC) soportada en cuatro pilares clave: lo que les importa a los pacientes, la toma de decisiones compartida, la atención nutricional multimodal basada en evidencia y el seguimiento efectivo de los resultados **(27,44)**. Aunque la INC está incorporada en las guías nutricionales y en los estudios de intervención nutricional oral para la DRM en adultos, las descripciones y el grado en que se incluye varía, siendo necesario contar con un NCPM práctico para ayudar a los profesionales sanitarios a individualizar la atención nutricional, involucrándolos desde el diseño, la prestación y la evaluación de la atención nutricional para todos los pacientes, independientemente de si necesitan atención nutricional de primera línea o atención nutricional compleja y altamente especializada **(27)**.

Por ejemplo, en los pacientes con cáncer de páncreas es una de las neoplasias malignas más letales y se caracteriza por un gran número de necesidades

insatisfechas de atención, las medidas de resultados informados por el paciente (PROM) representan un enfoque centrado en el paciente para abordar la gran necesidad de atención de apoyo insatisfecha y mejorar la calidad de la atención, en el marco de los PROM se hace necesario informar a los pacientes sobre la calidad de vida y la trayectoria de los síntomas con diferentes enfoques de tratamiento para que puedan participar plenamente en las decisiones compartidas sobre el tratamiento, siendo clave incorporar acciones que permitan identificar a los pacientes con necesidades nutricionales y dietéticas y proporcionar información y apoyo específicos, lo que podría ayudar a satisfacer la alta necesidad de atención nutricional no satisfecha que existe para los pacientes con este tipo de cáncer **(38)**.

Así mismo es importante reconocer como nutricionistas – dietistas cualificados pueden contribuir eficazmente a lograr objetivos y resultados de salud, contribuyendo a una mejora del estado nutricional y funcional, una reducción de la morbilidad, una mayor calidad de vida (CdV), un ahorro de costos en atención sanitaria y contribuir a su vez en laco-creación de lugares de trabajo más saludables **(29,45)**.

El proyecto para la mejora de la educación y las competencias en dietética (IMPECD) patrocinado por la Unión Europea, conformado por cinco Universidades Europeas de Ciencias Aplicadas (UAS) que ofrecen un programa académico de educación dietética, UAS St. Pölten (Austria), Artesis Plantijn University College Antwerp (Bélgica), UAS Fulda (Alemania), Hanze UAS Groningen (Países Bajos) y UAS Neubrandenburg (Alemania), con el objetivo establecer modelos innovadores y holísticos para la formación dietética en institutos de educación superior (IES) en Europa, recomiendan fortalecer la atención centrada en aspectos de seguimiento y evaluación, que permitirán a los futuros dietistas incorporar la investigación para afrontar los retos de su práctica diaria **(29)**. Complementariamente, el proyecto IMPECD hacen énfasis en que aunque ya se encuentran disponibles modelos de proceso de atención dietética o de proceso de atención nutricional, es necesario incluir pasos y aspectos similares de seguimiento y evaluación que documenten detalles de los procedimientos específicos para la atención de los clientes (se hace uso del término más neutral "cliente" para abarcar tanto a pacientes como a personas sanas que participan en intervenciones dietéticas en el documento) **(29)**.

Es así como IMPECD describe las características del seguimiento, evaluación de resultados e impacto según las definiciones, que incluye un enfoque sistemático como parte de la rutina que describe un proceso continuo durante la implementación de la intervención, modificaciones de la intervención a medio plazo y acciones de mejora profesional (aprendizaje permanente y compartir experiencias con pares) **(29)**.

Una encuesta en línea sobre el uso del proceso de atención nutricional y la terminología del proceso de atención nutricional en una cohorte de nutricionistas dietistas internacional, realizada con el objetivo de describir y comparar el nivel de implementación de modelos de proceso de cuidado nutricional en 10 países, aplicadas a 6.719 dietistas, reportó que el nivel de implementación en el contexto de dietistas que trabajan con pacientes hospitalizados informaron los niveles de implementación más altos a mayor experiencia de los profesionales, siendo necesario promover el valor de un proceso y terminologías estandarizados para contribuir a un proceso de implementación más fácil, articulado al desarrollo de planes estratégicos de las organizaciones **(30)**.

Así mismo, se recomienda que al implementar un NCPM los proveedores de servicios de salud pueden utilizar el modelo de atención nutricional de calidad derivado del consumidor para informarse a su vez de actividades que mejoren la práctica, los resultados y el impacto de la atención **(39-41,46)**. El modelo tiene implicaciones importantes para la reforma y la política del sistema de atención primaria de salud. Kirkegaard, Amy et al en su publicación "*The Quality in Nutrition Care (QUINCE) model*" sugieren que las investigaciones futuras deberían explorar la prestación de servicios dietéticos en la atención primaria, centrándose específicamente en los factores que influyen en la calidad de la atención, e investigar cómo se controla y mejora la calidad **(26)**. La mayoría de los dietistas conocen los NCPM y se sienten seguros para practicar-

los; sin embargo, el modelo no se implementa en los hospitales como estándar, haciendo necesario priorizar la educación continua, un programa de capacitación y un plan de implementación **(47)**. La mejora de la calidad, sumado a el liderazgo clínico y las soluciones tecnológicas deben considerarse áreas clave en las futuras estrategias de implementación del NCPM **(48)**. Sumado a lo anterior, es necesario posterior a la implementación del NCPM, el uso del análisis de datos en la práctica de la nutrición es esencial, con el objetivo de posterior a la exploración de las diferentes formas en que los profesionales recopilan, analizan y utilizan datos en beneficio del cliente, y de la organización en general, que les permitan crear intervenciones, monitorear y evaluar los resultados **(24)**.

Para finalizar, uno de los artículos identificados en la presente revisión acerca de la implementación de un modelo innovador de atención nutricional para pacientes con cáncer de cabeza y cuello mejora los resultados, en atención a la alta prevalencia de desnutrición en estos pacientes y que afecta los resultados se evidencia que sobre atención nutricional, existen brechas entre la evidencia y la práctica, por lo cual proponen un modelo de atención dietética de mejores prácticas centrado en el paciente en un equipo multidisciplinario (MDT) **(25)**.

En los pacientes con cáncer de cabeza y cuello, que en las instituciones de salud adicionalmente cuentan con la implementación de un protocolo de nutrición de recuperación mejorada después de la cirugía (ERAS) probablemente facilitado por la participación de un dietista, refleja potencialmente la disminución del riesgo de complicaciones de la cirugía, siendo este ejemplo una invitación a priorizar enfoques eficientes y específicos para mejorar la atención al paciente **(49,50)**. Las intervenciones clave atención nutricional para pacientes con cáncer de cabeza y cuello incluyeron una clínica de pretratamiento dirigida por atención de apoyo semanal y un panel de atención nutricional que destaca los datos de resultados nutricionales integrados en las reuniones del MDT. A nivel del sistema, el nuevo modelo de atención evitó 3,92 admisiones no planificadas y costos relacionados de 121 mil dólares australianos por año. Los grupos focales confirmaron un claro apoyo a nivel de equipo multidisciplinario para continuar con el nuevo modelo de atención, demostrando así que la implementación de un modelo de atención nutricional basado en evidencia en pacientes es factible y puede mejorar los resultados, la presente investigación informa que los beneficios de este modelo de atención pueden ser transferibles a otros grupos de pacientes dentro de entornos oncológicos **(25)**.

Discusión

Partiendo de la revisión realizada y con el fin de dar cumplimiento de los principios del Instituto Picker de atención centrada en la persona y con el fin de desarrollar, facilitar y establecer procesos integrales que incluyan acciones que mejoren positivamente la cantidad y calidad de vida de la persona con la enfermedad oncológica, se propone adaptar el modelo para el proceso de las guías de práctica de nutrición basada en la evidencia oncológica de la Academia de Nutrición y Dietética **(51-54)**.

La presente propuesta tiene en cuenta los aprendizajes adquiridos en CTIC a la fecha y permite proponer un modelo de proceso esperanza denominado "Hope" que a su vez se espera que sirva de referencia para conceptualizar el NCPM en otros centros oncológicos, y así poder brindar una atención que satisfaga las preferencias, necesidades y valores de los pacientes, y que a su vez sea segura y efectiva, factores clave para una atención médica de buena calidad.

Propuesta de un proceso de cuidado nutricional "HOPE" para CTIC a partir del proceso y modelo de atención nutricional basado en la atención centrada en las personas y la gestión de resultados

El presente proceso se centra en cuatro objetivos de la atención nutricional oncológica en adultos que incluyen los siguientes retos, 1) validar la malnutrición a través de herramientas de detección y evaluación nutricional, 2) identificar la asociación

entre el estado clínico actual y resultados de morbimortalidad, 3) evaluar el efecto de la terapia de nutrición médica en pacientes que requieren someterse a tratamiento oncológico y 4) prescribir tratamiento de la caquexia del cáncer, haciendo seguimiento del efecto de los suplementos con propósito medico especial que contienen aceite de pescado (específicamente ácido eicosapentaenoico [EPA]) en el peso corporal y los cambios en la masa corporal magra.

A continuación, en la **Tabla 2** se describen las intervenciones a adaptar para asegurar los mejores resultados clínicos posibles para pacientes sometidos a tratamientos para el cáncer a partir de las recomendaciones de la Academia de Nutrición y Dietética sobre nutrición oncológica basada en la evidencia oncológica como guía de práctica para adultos y los lineamientos para su implementación en CTIC. En la primera columna se describen las intervenciones recomendadas Academia de Nutrición y Dietética que son adaptadas, describiendo en la segunda columna las intervenciones concretas que se llevan a cabo en el proceso de cuidado nutricional HOPE del Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC).

De manera transversal a las ocho intervenciones establecidas, el Proceso HOPE incluye intervenciones educativas en alimentación y nutrición en cáncer dirigidas a pacientes, familias, cuidadores, profesionales de la salud y comunidad en general que permita generar un aporte de valor en salud. Las recomendaciones se fundamentarán en los manuales de Manual de Nutrición y Cáncer de ESMO y Nutrición Oncológica para la Práctica Clínica de ADA. Así mismo en la retroalimentación del proceso se cuenta con participación de líderes de opinión de alto nivel dentro de la organización.

Consideraciones éticas

En la presente revisión se garantizó el cumplimiento de los lineamientos éticos y bioéticos para el desarrollo de revisiones de literatura.

Declaración de autoría

La concepción y diseño de la investigación fue liderada por la Doctora Olga Lucía Pinzón-Espitia, así como a la adquisición, análisis e interpretación de los datos; si mismo, redactó y revisó críticamente el manuscrito; todos los autores leyeron y aprobaron el manuscrito final con el fin de aceptar y ser plenamente responsables de garantizar la integridad y precisión del trabajo.

Conclusiones

La articulación del concepto de atención centrada en la persona al proceso de cuidado nutricional en hospitales oncológicos permite establecer las mejores prácticas basadas en la evidencia, por lo que la presente revisión adapta las intervenciones recomendadas en las guías de práctica en nutrición basada en la evidencia oncológica por la Academia de Nutrición y Dietética. Se recomienda en al marco de una atención nutricional óptima involucrar a un equipo interdisciplinario de profesionales de la salud que garanticen la continuidad de la atención para así cumplir con los objetivos de un proceso de cuidado nutricional en cáncer el cual se sugiere a partir de Práctica de nutrición basada en la evidencia oncológica de la Academia de Nutrición y Dietética contemplar intervenciones de detección, evaluación y resultados, estos resultados soportados en la iniciativa MQii que fomenta el liderazgo de la Nutrición Clínica.

Reconocimientos

El CTIC agradece a Olga Lucía Pinzón-Espitia, PhD, por su valiosa asesoría en el proceso llevado a cabo para consolidar el Proceso HOPE. Se agradece a los profesionales de Nutrición CTIC por la participación en las mesas de revisión de las intervenciones descritas en el proceso HOPE del CTIC para la adaptación del modelo de nutrición basado en la evidencia oncológica de la Academia de Nutrición y Dietética.

Intervenciones recomendadas Academia de Nutrición y Dietética adaptadas en CTIC(51)	Intervenciones proceso HOPE del Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC)
1. EVALUACIÓN NUTRICIONAL Y DERIVACIÓN (Ambulatorio-Hospitalización-egreso)	
Herramientas de detección de desnutrición para pacientes oncológicos adultos, aplica desde el ámbito ambulatorio	
Los pacientes adultos oncológicos deben ser examinados mediante una herramienta de identificación del riesgo de desnutrición validada para el entorno de aplicación. Las siguientes herramientas han demostrado ser válidas y confiables en entornos hospitalarios: MST, MSTC y MUST y en entornos ambulatorios/ ambulatorios: MST.	Se realiza identificación del riesgo de desnutrición mediante las siguientes herramientas: Entornos ambulatorios/ambulatorios: MST (55,57–59). Entornos hospitalarios: Herramienta de detección de desnutrición (MST), Herramienta de detección de desnutrición para pacientes con cáncer (55,56). ** Para población pediátrica se establece el riesgo mediante la herramienta de tamizaje nutricional para el cáncer infantil SCAN. Versión en español (60–63)
2. DETECCIÓN DEL RIESGO DE DESNUTRICIÓN Y DERIVACIÓN DE PACIENTES ONCOLÓGICOS ADULTOS	
2.a. Todos los pacientes adultos deben ser examinados para detectar el riesgo de desnutrición al ingresar a los servicios de oncología. La identificación temprana y la gestión del riesgo de la desnutrición mejoran y previenen el deterioro del estado nutricional y la calidad de vida, lo que conduce a mejores resultados. La reevaluación debe repetirse de forma rutinaria durante todo el tratamiento para facilitar la derivación según sea necesario.	Se realiza gestión del riesgo de la desnutrición mediante identificación temprana del riesgo nutricional en las primeras 24 horas de ingreso a hospitalización. **Pacientes adultos:** Retamización nutricional semanal para los pacientes identificados en bajo riesgo y solicitud de interconsulta a Nutrición Clínica en riesgo nutricional medio y alto. **Pacientes pediátricos:** Solicitud de interconsulta a Nutrición Clínica independiente del riesgo, se evalúa riesgo para establecer oportunidad de respuesta.
2.b. Remisión de pacientes oncológicos adultos identificados en riesgo de desnutrición a Nutricionista – Diestista (ND)*. El paciente debe ser referido a un ND para su evaluación. Si se indica, el ND lleva a cabo una evaluación nutricional y proporciona terapia médica nutricional (TMN), incluyendo el proceso de atención nutricional: evaluación nutricional, diagnóstico nutricional, intervención y monitoreo nutricionales y evaluación. La gestión del riesgo de malnutrición mejora y protege el estado nutricional y calidad de vida, que conduce a mejores resultados.	Se realiza solicitud de interconsulta en el Sistema de Gestión de Paciente institucional (TASY). Se dispone como documento orientativo para la población pediátrica de la Guía de atención nutricional en cáncer pediátrico de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (64).
3. TERAPIA MÉDICA NUTRICIONAL (TMN) EN PACIENTES ADULTOS ONCOLÓGICOS	
3a.TMN en pacientes oncológicos adultos sometidos a tratamiento (foco en quimioterapia y radioterapia). El TMN proporcionado por un ND es eficaz para mejorar los resultados de tratamiento en pacientes oncológicos adultos con una variedad de cánceres (mama, ovario, pulmón, leucemias, colorrectal y de tracto gastrointestinal superior) que reciben tratamiento en centros de oncología ambulatoria y hospitalaria. 3b. Los ND deben ser miembros de equipos interdisciplinarios que proporcionen servicios multimodales.	Se realiza prescripción del tratamiento nutricional, teniendo en cuenta referencias internacionales de acuerdo con criterio clínico del equipo interdisciplinario [Guías ESPEN(1); Guías SEOM (65) Guías ASPEN (66)], de acuerdo con criterio del equipo interdisciplinario. Se promueve una cultura de prehabilitación para el paciente quirúrgico con cáncer (67–70) y se establece la aplicación del Protocolo ERAS cuando sea requerido. (71,72).

4. EVALUACIÓN NUTRICIONAL	
4. Herramientas de evaluación nutricional para pacientes oncológicos adultos	Se cuenta con el procedimiento para realizar evaluación nutricional siguiendo las recomendaciones de la Guía de práctica de nutrición oncológica para adultos basada en la evidencia (51). Aplica adicionalmente evaluación de variables, con mediciones de funcionalidad y calidad de vida.
4.a. Evaluación de los antecedentes alimentarios/ nutricionales de pacientes adultos oncológicos	
4.b. Evaluación de la medición antropométrica en pacientes oncológicos adultos	
4.c. Evaluación de datos bioquímicos, pruebas médicas y procedimientos en oncología	
4.d. Evaluación nutricional para los estadios de la caquexia oncológica en pacientes adultos en oncología.	
5.DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL	
Diagnóstico nutricional en pacientes adultos oncológicos. Las ND deben utilizar el juicio clínico al interpretar los datos de la evaluación nutricional para diagnosticar la desnutrición en pacientes adultos oncológicos. La presencia de dos o más de los siguientes criterios o características apoya un diagnóstico nutricional de desnutrición en pacientes oncológicos adultos. Ingesta insuficiente de energía Pérdida de peso involuntaria Pérdida de grasa subcutánea Pérdida de masa muscular Acumulación de líquido localizada o generalizada (que puede enmascarar la pérdida de peso) Reducción de la fuerza de agarre.	Se establece el diagnóstico nutricional en pacientes adultos oncológicos, y se realiza codificación a partir de la clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) vigente. Adicionalmente se evalúa identifica la presencia de probable sarcopenia en los pacientes que corresponda como diagnóstico nutricional complementario.
6.INTERVENCIÓN NUTRICIONAL **Incluye de manera transversal educación alimentaria y nutricional y educación en actividad física**	
6.1 Intervención nutricional de pacientes oncológicos adultos con caquexia por cáncer. En pacientes que han sido identificados con precaquexia o caquexia por cáncer, se recomienda intervención rápida y agresiva para abordar los síntomas del impacto nutricional y preservar o prevenir la pérdida de masa muscular, así como prevenir la pérdida de peso.	Se realiza prescripción del tratamiento nutricional, teniendo en cuenta referencias internacionales de acuerdo con criterio clínico del equipo interdisciplinario [Guías ESPEN(1); Guías SEOM (65) Guías ASPEN (66)]. Se hace seguimiento sistemático a la identificación de precaquexia, caquexia y sarcopenia.
6.2 Aceite de pescado, peso y masa corporal magra en pacientes oncológicos adultos. 6.2.a. Suplementos dietéticos que contienen aceite de pescado para pacientes oncológicos adultos 6.2.b. Complementos alimenticios médicos que contienen aceite de pescado para pacientes oncológicos adultos	Se implementa protocolo de suplementación nutricional oral que permite establecer la ruta de suplementación teniendo en cuenta tres criterios, tipo y estadio del cáncer, diagnóstico nutricional y objetivos de tratamiento. La evidencia ha demostrado que la intervención nutricional temprana con suplementos nutricionales orales y se asocia con mejores resultados y una mejor calidad de vida, incluyendo el estado emocional y psicológico en pacientes sometidos a terapia antineoplásica (73).

	El presente protocolo se soporta en la evidencia científica de los beneficios de EPA en cáncer, como modulación de la inflamación en pacientes con diversas neoplasias malignas, aumento significativo de la masa muscular esquelética y de la masa corporal magra, mejora la tolerancia y el pronóstico de la quimioterapia, particularmente en pacientes con cáncer gastrointestinal con una puntuación de pronóstico de Glasgow modificada de 1 o 2 (74–78).
6.3. Evaluar el uso de glutamina en mucositis oral en pacientes oncológicos adultos con tumores sólidos y neoplasias malignas hematológicas.	Se realiza evaluación del uso de glutamina en mucositis oral en pacientes oncológicos adultos y se realiza prescripción de tratamiento nutricional. Se cuenta con recomendaciones para la prevención y tratamiento de la mucositis oral después de la quimioterapia contra el cáncer. Se evalúa la necesidad de glutamina, arginina y β-hidroxi-β-metilbutirato cálcico (CaHMB) en caso de ser requerido en la prescripción nutricional del paciente. Se realiza revisión periódica de las guías de práctica clínica del Grupo de Estudio de Mucositis (MSG) de la Asociación Multinacional de Atención de Apoyo en Cáncer / Sociedad Internacional de Oncología Oral (MASCC/ISOO) (79–86)
6.3. Evaluar el uso de glutamina en mucositis oral en pacientes oncológicos adultos con tumores sólidos y neoplasias malignas hematológicas.	Se realiza evaluación del uso de glutamina en mucositis oral en pacientes oncológicos adultos y se realiza prescripción de tratamiento nutricional. Se cuenta con recomendaciones para la prevención y tratamiento de la mucositis oral después de la quimioterapia contra el cáncer. Se evalúa la necesidad de glutamina, arginina y □-hidroxi-□-metilbutirato cálcico (CaHMB) en caso de ser requerido en la prescripción nutricional del paciente. Se realiza revisión periódica de las guías de práctica clínica del Grupo de Estudio de Mucositis (MSG) de la Asociación Multinacional de Atención de Apoyo en Cáncer / Sociedad Internacional de Oncología Oral (MASCC/ISOO) (79–86)
6.4. Glutamina parenteral y trasplante de células hematopoyéticas. Cuando se requiere nutrición parenteral para pacientes sometidos a trasplante de células hematopoyéticas, un RDN puede o no recomendar glutamina parenteral.	Se realiza comité de nutrición para establecer la formulación médica de glutamina parenteral cuando es sugerida en el marco del tratamiento nutricional del paciente.
6.5 Sustancias nutritivas y neuropatía periférica inducida por Quimioterapia (CIPN). Si un paciente oncológico adulto está en riesgo o tiene CIPN, un ND debe aconsejar el paciente que el uso de sustancias nutricionales (vitamina E, calcio y magnesio, así como Infusiones.	Se cuenta con recomendaciones para la prevención y tratamiento de la neuropatía periférica inducida por Quimioterapia (CIPN).
6.6. Precauciones en indicaciones dietéticas neutropénicas 6.6.a. Precauciones dietéticas neutropénicas para pacientes oncológicos (trasplante de médula ósea no ósea). En un caso en el que un paciente oncológico adulto tiene neutropenia, un ND debe proporcionar asesoramiento dietético sobre el manejo seguro de los alimentos y los alimentos que pueden plantear riesgos infecciosos durante el período de neutropenia. Una dieta neutropénica no es necesaria, pero se recomienda asesoramiento sobre alimentos seguros como precaución prudente. La investigación no ha demostró la eficacia de las dietas de baja carga microbiana.	Se realiza prescripción de dietas terapéuticas que tienen orientaciones basadas en las recomendaciones de las Guías Alimentarias Basadas en Alimentos y se realiza evaluación de la adherencia a la dieta. No se recomiendan dietas neutropénicas de manejo rutinario, por ejemplo, la directriz de la ASCO establece que no se recomiendan dietas neutropénicas para prevenir infecciones en pacientes con cáncer durante el tratamiento activo (87). Actualmente no existe evidencia que respalde el uso de una dieta neutropénica u otras restricciones alimentarias en pacientes neutropénicos con cáncer, se recomienda seguir las pautas de manipulación segura de alimentos (88–90).

7. MONITOREO Y EVALUACIÓN DE LA NUTRICIÓN	
7. Monitorización y evaluación nutricional en pacientes oncológicos adultos. 7.a. Monitorización y evaluación nutricional de pacientes oncológicos adultos, después de la intervención nutricional, para verificar el progreso. El ND debe monitorear y evaluar los siguientes componentes de pacientes oncológicos adultos en cada visita y comparar con los resultados individuales deseados relevantes para el diagnóstico nutricional y la intervención. Esto puede incluir, pero no se limita a: mediciones antropométricas, historia relacionada con los alimentos y la nutrición, datos bioquímicos, pruebas médicas y procedimientos, hallazgos físicos centrados en la nutrición, antecedentes médicos personales y familiares, historia social.	Se cuenta con procedimiento para la monitorización y evaluación nutricional en pacientes oncológicos adultos que incluye las pautas descritas en el numeral 7.
7.b. Monitorización nutricional y evaluación de pacientes oncológicos adultos con caquexia por cáncer. Como parte del monitoreo y la evaluación, en pacientes con pulmón, páncreas o cáncer de cabeza y cuello y gastrointestinal, o aquellos que están en alto riesgo de pérdida de peso o tienen pérdida de peso involuntaria, un ND debe monitorear y evaluar el impacto nutricional síntomas, marcadores de inflamación (por ejemplo, valor elevado de proteína C reactiva) y otros signos de emaciación que puede indicar precaquexia o caquexia por cáncer.	
8. GESTIÓN DE RESULTADOS	
8. Estado nutricional y resultados en pacientes oncológicos adultos • ¿Cuál es la relación entre el estado nutricional y los ingresos hospitalarios o reingresos en pacientes oncológicos adultos? • ¿Cuál es la relación entre el estado nutricional y la estancia hospitalaria en pacientes oncológicos? • ¿Cuál es la relación entre el estado nutricional y la calidad de vida en pacientes oncológicos? • ¿Cuál es la relación entre el estado nutricional y la tolerancia al tratamiento oncológico (Radioterapia / Quimioterapia) en pacientes oncológicos? • ¿Cuál es la relación entre el estado nutricional y la mortalidad en pacientes oncológicos?	Se cuenta con un Sistema de Gestión Integral denominado "ALMERA" que permite integrar la estrategia organizacional orientando al proceso HOPE hacia una gestión basada en el control y en la medición de resultados. De manera transversal el presente proceso cuenta con documentación soportada en la iniciativa de mejora de la calidad de la malnutrición (MQii), la cual está diseñada para ayudar a mejorar la atención de la desnutrición y lograr mejores resultados. El modelo incluye la Puntuación Compuesta de Malnutrición Global. La evidencia científica demuestra como la iniciativa MQii fomenta el liderazgo de la Nutrición Clínica a partir de cinco componentes de los comportamientos de liderazgo (cambio, enfoque centrado en el paciente, autodirección, técnica y relación) (91–95).

Tabla 2. Intervenciones proceso HOPE CTIC.
* RDN equivalente en Estados Unidos a Nutricionista dietista registrada.

Referencias

1. *Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. Clinical Nutrition. 2021;40(5):2898-2913..*
2. *Wiseman MJ. Nutrition and cancer: Prevention and survival. British Journal of Nutrition. 2019;122(5):481-487.*
3. *Beirer A. Malnutrition and cancer, diagnosis and treatment. Memo - Magazine of European Medical Oncology. 2021;14:168-173.*
4. *Swan WI, Vivanti A, Hakel-Smith NA, Hotson B, Orrevall Y, Trostler N, et al. Nutrition Care Process and Model Update: Toward Realizing People-Centered Care and Outcomes Management. J Acad Nutr Diet. 2017;117(12):2003-2014.*
5. *Thompson KL, Davidson P, Swan WI, Hand RK, Rising C, Dunn A V., et al. Nutrition Care Process Chains: The "Missing Link" between Research and Evidence- Based Practice. J Acad Nutr Diet. 2015;115(9):1491-1498.*
6. *Cruz AC, Pedreira M da LG. Patient and Family Centered Care and Patient Safety: reflections upon emerging proximity. Rev Bras Enferm. 2020;73(6):e20190672.*
7. *Judge H, Ceci C. Problematising assumptions about 'centredness in patient and family centred care research in acute care settings. Nurs Inq. 2022;29(3):e12448.*
8. *Rawson J V., Moretz J. Patient- and Family-Centered Care: A Primer. J Am Coll Radiol. 2016;13(12 Pt B):1544-1549.*
9. *Laub JA. Assessing the servant organization; Develo¬pment of the Organizational Leadership Assessment (OLA) model. [Boca Raton, Florida]: Florida Atlantic University; 1999.*
10. *Manthorpe J, Samsi K. Person-centered dementia care: Current perspectives. Clin Inter¬v Aging. 2016;11:1733-1740.*
11. *Kaiser L, Neugebauer EAM, Pieper D. Interprofes¬sional collaboration and patient-reported outcomes: a secondary data analysis based on large scale sur¬vey data. BMC Health Serv Res. 2023;23(1):5.*
12. *Watson EK, Brett J, Hay H, Witwicki C, Perris A, Poots AJ, et al. Experiences and supportive care needs of UK patients with pancreatic cancer: a cross-sectio¬nal questionnaire survey. BMJ Open. 2019;9(11):e032681.*
13. *Santa Mina D, van Rooijen SJ, Minnella EM, Alibhai SMH, Brahmbhatt P, Dalton SO, et al. Multiphasic Prehabilitation Across the Cancer Continuum: A Narrative Review and Conceptual Framework. Front Oncol. 2021;10:598425.*
14. *Loonen JJ, Blijlevens NMA, Prins J, Dona DJS, Den Hartogh J, Senden T, et al. Cancer survivorship care: Person centered care in a multidisciplinary shared care model. Int J Integr Care. 2018;18(1):4.*
15. *Corbett TK, Cummings A, Lee K, Calman L, Fenerty V, Farrington N, et al. Planning and optimising CHAT&PLAN: A conversation-based intervention to promote person-centred care for older people living with multimorbidity. PLoS One. 2020;15(10):e0240516.*
16. *Kerin Ú. Women's experiences of breast cancer reveal the need for a holistic person-centred approach to breast cancer care. Evid Based Nurs. 2020;23(1):19.*
17. *van Kalsbeek RJ, Mulder RL, Haupt R, Muraca M, Hjorth L, Follin C, et al. The PanCareFollowUp Care Intervention: A European harmonised approach to person-centred guideline-based survivorship care after childhood, adolescent and young adult cancer. Eur J Cancer. 2022;162:34-44.*
18. *Orr JW, Thompson AM, Bruens D, Higgins J, Rittenhouse Y, Bloomston M, et al. Improving Operating Room Efficiency: Relocating a Surgical Oncology Program Within a Health Care System. Ochsner J. 2022;22(3):230-238.*
19. *Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: Towards a methodological framework. Int J Soc Res Methodol. 2005;8(1):19-32.*
20. *Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. Ann Intern Med. 2018;169()7):467-473.*
21. *Page MJ, Moher D. Evaluations of the uptake and impact of the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Statement and extensions: A scoping review. Syst Rev. 2017;6(1):263.*
22. *Gillis C, Hasil L, Kasvis P, Bibby N, Davies SJ, Prado CM, et al. Nutrition Care Process Model Approach to Surgical Prehabilitation in Oncology.Front Nutr. 2021;8:644706.*
23. *O'Sullivan TA, Lo J, Vivanti A. Predictors of nutrition care process and terminology use, applicability and importance within Asia-Pacific dietitians. Nutr Diet. 2019;76(4):455-461.*
24. *Kemp JD, Hamady CM, Ludy MJ. Data Analysis Outside of Clinical Practice: An Innovative Application of the Nutrition Care Process and Model. J Acad Nutr Diet. 2022;122(3):500-507.*
25. *Findlay M, Rankin NM, Shaw T, White K, Boyer M, Milross C, et al. Best evidence to best practice: implementing an innovative model of nutrition care for patients with head and neck cancer improves outcomes. Nutrients. 2020;12(5):1465.*

26. *Kirkegaard A, Ball L, Mitchell L, Williams LT. The Quality in Nutrition Care (QUINCE) model: development of a model based on Australian healthcare consumer perspectives. Fam Pract. 2022;39(3):471-478.*

27. *Holdoway A, Page F, Bauer J, Dervan N, Maier AB. Individualised Nutritional Care for Disease-Related Malnutrition: Improving Outcomes by Focusing on What Matters to Patients. Nutrients. 2022;14(17):3534.*

28. *Rushton A, Edwards A, Bauer J, Bell JJ. Dietitian assistant opportunities within the nutrition care process for patients with or at risk of malnutrition: a systematic review. Nutr Diet. 2021;78(1):69-85.*

29. *Vanherle K, Werkman AM, Baete E, Barkmeijer A, Kolm A, Gast C, et al. Proposed standard model and consistent terminology for monitoring and outcome evaluation in different dietetic care settings: Results from the EU-sponsored IMPECD project. Clin Nutr. 2018;37(6) :2206-2216.*

30. *Lövestam E, Steiber A, Vivanti A, Boström AM, Devine A, Haughey O, et al. Use of the Nutrition Care Process and Nutrition Care Process Terminology in an International Cohort Reported by an Online Survey Tool. J Acad Nutr Diet. 2019;119(2):225-241.*

31. *Lorentzen SS, Papoutsakis C, Myers EF, Thoresen L. Adopting Nutrition Care Process Terminology at the National Level: The Norwegian Experience in Evaluating Compatibility with International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, and the Existing Norwegian Coding System. J Acad Nutr Diet. 2019;119(3):375-393.*

32. *Carpenter A, Mann J, Yanchis D, Campbell A, Bannister L, Vresk L. Implementing a clinical practice change: Adopting the nutrition care process. Can J Diet Pract Res. 2019;80(3):127-130.*

33. *Lacey K, Pritchett E. Nutrition Care Process and Model: ADA adopts road map to quality care and outcomes management. J Am Diet Assoc. 2003;103(8):1061-1072.*

34. *Trujillo EB, Dixon SW, Claghorn K, Levin RM, Mills JB, Spees CK. Closing the Gap in Nutrition Care at Outpatient Cancer Centers: Ongoing Initiatives of the Oncology Nutrition Dietetic Practice Group. J Acad Nutr Diet. 2018;118(4):749-760.*

35. *Pinzón Espitia OL, del Pilar Morales Huertas M, Kling Gómez J, Ariza JG. Immunonutrition, surgery and oncology: an evidence-based model of nutritio¬nal care. Nutr Clin Diet Hospit. 2022;42(3):68-78.*

36. *Gillis C, Buhler K, Bresee L, Carli F, Gramlich L, Culos-Reed N, et al. Effects of Nutritional Prehabilitation, With and Without Exercise, on Outcomes of Patients Who Undergo Colorectal Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology. 2018;155(2):391-410.*

37. *Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. Clin Nutr. 2017;36(3):623-650.*

38. *De Rosa P, Jewell A. The potential use for patient reported outcome measures in people with pancreatic cancer, with a specific focus on older patients. Eur J Surg Oncol. 2021;47(3Pt A):495-502.*

39. *Sulo S, Feldstein J, Partridge J, Schwander B, Sriram K, Summerfelt WT. Budget impact of a comprehensive nutrition-focused quality improvement program for malnourished hospitalized patients. Am Health Drug Benefits. 2017;10(5):262-270.*

40. *A'zim AZA, Zaid ZA, Yusof BNM, Jabar MF, Shahar ASM. Effectiveness of intensive perioperative nutrition therapy among adults undergoing gastrointestinal and oncological surgery in a public hospital: study protocol for a pragmatic randomized control trial. Trials. 2022;23(1):961.*

41. *Tappenden KA, Quatrara B, Parkhurst ML, Malone AM, Fanjiang G, Ziegler TR. Critical role of nutrition in improving quality of care: An interdisciplinary call to action to address adult hospital malnutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2013;22(3):482-497.*

42. *Derisi MM, Mohseny M, Mirzaei H, Zamani A, Jarrahi AM. Evaluation of service quality from the patients' viewpoint in the oncology setting of a university hospital in Iran. Int J Cancer Manag. 2020;13(7):e102519.*

43. *Arensberg MB, Brunton C, Richardson B, Bolhack S. The Case for Malnutrition Quality Measures and Nutrition-Focused Quality Improvement Programs (QIPs) in US Skilled Nursing Facilities. Healthcare (Switzerland). 2022;10(3):549.*

44. *Rushton A, Bauer J, Young A, Keller H, Bell J. Barriers and Enablers to Delegating Malnutrition Care Activities to Dietitian Assistants. Nutrients. 2022;14(5):1037.*

45. *Aktas A, Walsh D, Galang M, O'Donoghue N, Rybicki L, Hullihen B, et al. Underrecognition of Malnutrition in Advanced Cancer: The Role of the Dietitian and Clinical Practice Variations. Am J Hosp Palliat Med. 2017;34(6):547-555.*

46. *Tappenden KA, Quatrara B, Parkhurst ML, Malone AM, Fanjiang G, Ziegler TR. Critical Role of Nutrition in Improving Quality of Care: An Interdisciplinary Call to Action to Address Adult Hospital Malnutrition. J Acad Nutr Diet. 2013;113(9):482-497.*

47. *Alkhaldy AA, Allahyani MN, Alghamdi NA, Jeddawi AK, Malibary RM, Al-Othman AM. Status of nutrition care process implementation in hospitals in Jeddah, Saudi Arabia. Clin Nutr ESPEN. 2020;36:53-59.*

48. *Lövestam E, Orrevall Y, Boström AM. Individual and contextual factors in the Swedish Nutrition Care Process Terminology implementation. Health Inf Manag. 2022;53(2):94-103.*

49. *Moore C, Pegues J, Narisetty V, Spankovich C, Jackson L, Jefferson GD. Enhanced Recovery After Surgery Nutrition Protocol for Major Head and Neck Cancer Surgery. OTO Open. 2021;5(2):2473942X211021100.*

50. *Cochran A, Cassady BA, Kerr KW, Milas Z, Riggs S, Iannitti DA, et al. Impact of nutritional complianc within ERAS protocols for hepatopancreatobiliary, radical cystectomy, and head and neck procedures: A case-matched analysis adjusted for major complications. Clin Nutr ESPEN. 2023;55:109-115.*

51. *Thompson KL, Elliott L, Fuchs-Tarlovsky V, Levin RM, Voss AC, Piemonte T. Oncology Evidence-Based Nutrition Practice Guideline for Adults. J Acad Nutr Diet. 2017;117(2):297-310.e47.*

52. *Jenkins M, Myers E, Charney P, Escott-Stump S. American dietetic association's standardized nutrition language: Project logic model and current status. Stud Health Technol Inform. 2006122:710-714.*

53. *Chen Y, Hsu CY, Liu L, Yang S. Constructing a nutrition diagnosis expert system. Expert Systems with Applications. 2012;39(2):2132-2156.*

54. *Herrera M. Nutrition care process and model from American Dietetic Association, useful tool for nutrition transition countries. An Venez Nutr. 2010;23(2):108-120.*

55. *Ma J, Yang X, Cao J, Huang M, Jiang J, Wu R. A comparative study of three nutritional risk screening tools in surgical inpatients with laryngeal cancer. Asia Pac J Clin Nutr. 2020;29(2):227-233.*

56. *Boléo-Tomé C, Monteiro-Grillo I, Camilo M, Ravasco P. Validation of the Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) in cancer. Br J Nutr. 2012;108(2):343-348.*

57. *Schneider CK, Bressler T. Malnutrition Screening: An interprofessional approach in outpatient oncolo¬gy. Clin J Oncol Nurs. 2020;24(3):E28-E33.*

58. *Trujillo EB, Shapiro AC, Stephens N, Johnson SJ, Mills JB, Zimmerman AR, et al. Monitoring Rates of Malnutrition Risk in Outpatient Cancer Centers Utilizing the Malnutrition Screening Tool Embedded into the Electronic Health Record. J Acad Nutr Diet. 2021;121(5):925-930.*

59. *Di Bella A, Croisier E, Blake C, Pelecanos A, Bauer J, Brown T. Assessing the Concurrent Validity and Interrater Reliability of Patient-Led Screening Using the Malnutrition Screening Tool in the Ambulatory Cancer Care Outpatient Setting. J Acad Nutr Diet. 2020;120(7):1210-1215.*

60. *Cañedo G, Palomino Pérez LM, Puerta Macfarland LA, Ruano Dominguez D, Cañedo-Villaroya E, Garcia Alcolea B, et al. Validity and Reliability of a Nutritional Screening Tool (SCAN) in Children Newly Diagnosed with Cancer. Nutr Cancer. 2022;74(5):74(5):1754-1765.*

61. *Gallo N, Horvath K, Czuppon K, Tomsits E, Felegyhazi E, Kovacs GT. Different nutritional screening tools and recommended screening algorithm for pediatric oncology patients. Clin Nutr. 2021;40(6):3836-3841.*

62. *Murphy AJ, White M, Viani K, Mosby TT. Evaluation of the nutrition screening tool for childhood cancer (SCAN). Clinical Nutrition. 2016;35(1):219-224.*

63. *Muñoz SDM, Pinzón-Espitia OL, Pardo-González CA, López JFC. Validation of the nutritional screening tool for childhood cancer SCAN. Spanish version. Nutr Hosp. 2023;40(2):295-302.*

64. *Guía de atención nutricional para el cáncer pediátrico. [Internet]. Paho.org. [Consultado febrero 15 de 2024]. Disponible en: https://www.paho.org/es/documentos/guia-atencion-nutricional-para-cancer-pediatrico*

65. *de las Peñas R, Majem M, Perez-Altozano J, Virizuela JA, Cancer E, Diz P, et al. SEOM clinical guidelines on nutrition in cancer patients (2018). Clin Transl Oncology. 2019;21(1):87-93.*

66. *August DA, Huhmann MB. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) Board of Directors. ASPEN clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2009;33(5):472-500.*

67. *Carli F, Gillis C, Scheede-Bergdahl C. Promoting a culture of prehabilitation for the surgical cancer patient. Acta Oncol. 2017;56(2):128-133.*

68. *NCT04880772. Clinical Trial Comparing Standard Care Versus Prehabilitation in Patients Undergoing Cancer Surgery. [Internet]. ClinicalTrials.gov. [Consultado febrero 15 de 2024]. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04880772*

69. *Akiyama Y, Sasaki A, Fujii Y, Fujisawa R, Sasaki N, Nikai H, et al. Efficacy of enhanced prehabilitation for patients with esophageal cancer undergoing esophagectomy. Esophagus. 2021;18(1):56-64.*

70. *Van Rooijen S, Carli F, Dalton S, Thomas G, Bojesen R, Le Guen M, et al. Multimodal prehabilitation in colorectal cancer patients to improve functional capacity and reduce postoperative complications: The first international randomized controlled trial for multimodal prehabilitation. BMC Cancer. 2019;19(1):98.*

71. *Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, Demartines N, Roulin D, Francis N, et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced recovery after surgery (ERAS®) society recommendations. World J Surg. 2013;37(2):259-284.*

72. *Elizondo-Argueta S. Perioperative nutrition, ERAS protocol. Rev Mex Anest. 2016;39(S1):158-159.*

73. *Muscaritoli M, Bar-Sela G, Battisti NML, Belev B, Contreras-Martínez J, Cortesi E, et al. Oncology-Led*

Early Identification of Nutritional Risk: A Pragmatic, Evidence-Based Protocol (PRONTO). Cancers (Basel). 2023;15(2):380.

74. *Argilés JM. Cancer-associated malnutrition. Eur J Oncol Nurs. 2005;9(SUPPL.2):S39-S50.*

75. *Ueshima J, Shimizu A, Maeda K, Uno C, Shirai Y, Sonoi M, et al. Nutritional Management in Adult Patients With Dysphagia: Position Paper From Japanese Working Group on Integrated Nutrition for Dysphagic People. J Am Med Dir Assoc. 2022; 23(19):1676-1682. Working Group on Integrated Nutrition for Dysphagic People. J Am Med Dir Assoc. 2022;23(10).*

76. *Reynolds J V., Donohoe CL, Ryan AM. Cancer cachexia: Mechanisms and clinical implications. Gastroenterology Research and Practice. 2011.*

77. *Fearon KCH, Glass DJ, Guttridge DC. Cancer cachexia: Mediators, signaling, and metabolic pathways. Vol. 16, Cell Metabolism. 2012.*

78. *Ueno M, Sugimori K, Taguri M, Ohkawa S, Kobayashi S, Miwa H, et al. Randomized Phase II Study of Gemcitabine Monotherapy vs. Gemcitabine with an EPA-Enriched Oral Supplement in Advanced Pancreatic Cancer. Nutr Cancer. 2022;74(1).*

79. *Lalla R V., Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al. MASCC/ISOO MUCOSITIS GUIDELINES . Cancer. 2014.*

80. *Bowen JM, Elad S, Hutchins RD, Lalla R V. Methodology for the MASCC/ISOO mucositis clinical practice guidelines update. Supportive Care in Cancer. 2013;21(1).*

81. *Ranna V, Cheng KKF, Castillo DA, Porcello L, Vaddi A, Lalla R V., et al. Development of the MASCC/ISOO clinical practice guidelines for mucositis: an overview of the methods. Supportive Care in Cancer. 2019;27(10).*

82. *SOGA Y. Interpretation of the Official Japanese Translation Summary of the "MASCC/ISOO Clinical Practice Guidelines for the Management of Mucositis Secondary to Cancer Therapy" "Updated 2019-2020". Journal of Japanese Society of Oral Medicine. 2022;28(2).*

83. *R.V. L, J. B, A. B, L. E, J. E, D.M. K, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. Vol. 120, Cancer. 2014.*

84. *Lalla R V., Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. Vol. 120, Cancer. 2014.*

85. *Elad S, Cheng KKF, Lalla R V., Yarom N, Hong C, Logan RM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. Cancer. 2020;126(19).*

86. *Yarom N, Hovan A, Bossi P, Ariyawardana A, Jensen SB, Gobbo M, et al. Systematic review of natural and miscellaneous agents for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines, part 1: vitamins, minerals, and nutritional supplements. Supportive Care in Cancer. 2019;27(10).*

87. *Ligibel JA, Bohlke K, May AM, Clinton SK, Demark-Wahnefried W, Gilchrist SC, et al. Exercise, Diet, and Weight Management during Cancer Treatment: ASCO Guideline. Journal of Clinical Oncology. 2022;348.*

88. *Sonbol MB, Jain T, Firwana B, Hilal T, Deleon T, Murad A, et al. Neutropenic diets to prevent cancer infections: Updated systematic review and meta-analysis. BMJ Supportive and Palliative Care. 2019.*

89. *Jakob CEM, Classen AY, Stecher M, Engert A, Freund M, Hamprecht A, et al. Association between the dietary regimen and infection-related complications in neutropenic high-risk patients with cancer. Eur J Cancer. 2021;155.*

90. *Heng MS, Barbon Gauro J, Yaxley A, Thomas J. Does a neutropenic diet reduce adverse outcomes in patients undergoing chemotherapy? Eur J Cancer Care (Engl). 2020;29(1).*

91. *Pratt KJ, Hernandez B, Blancato R, Blankenship J, Mitchell K. Impact of an interdisciplinary malnutrition quality improvement project at a large metropolitan hospital. BMJ Open Qual. 2020;9(1).*

92. *Fitall E, Pratt KJ, McCauley SM, Astrauskas G, Heck T, Hernandez B, et al. Improving Malnutrition in Hospitalized Older Adults: The Development, Optimization, and Use of a Supportive Toolkit. J Acad Nutr Diet. 2019;119(9).*

93. *Danis K, Kline M, Munson M, Nickleach J, Hardik H, Valladares AF, et al. Identifying and Managing Malnourished Hospitalized Patients Utilizing the Malnutrition Quality Improvement Initiative: The UPMC Experience. J Acad Nutr Diet. 2019;119(9).*

94. *McCauley SM, Mitchell K, Heap A. The Malnutrition Quality Improvement Initiative: A Multiyear Partnership Transforms Care. J Acad Nutr Diet. 2019;119(9).*

95. *Arensberg MB, D'Andrea C, Khan M. Clinical Leadership and Innovation Help Achieve Malnutrition Quality Improvement Initiative Success. J Acad Nutr Diet. 2019;119(9).*

ARTÍCULO ESPECIAL

CLICaP Guideline for the diagnosis, treatment, and follow-up of locally advanced non-small cell lung cancer

CLICaP Guía CLICaP para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado

Oscar Arrieta[1], Jairo Zuluaga[2], Andrés F. Cardona[2,3], Leonardo Rojas[2], Camila Ordóñez-Reyes[4], Nicolle Wagner-Gutiérrez[5], Luis Corrales[6], Claudio Martín[7], Alejandro Ruiz-Patiño[4], Suraj Samtani[8], Luis Mas[9], Gonzalo Recondo[10], Mauricio Cuello[11], Christian Rolfo[12], Vladmir C. Cordeiro de Lima[13], Helano Freitas[13], Tannia Soria[14], Ludwing Bacon[15], Christian Caglevic[16], Álvaro Muñoz[17], Francisco Corona-Cruz[1], Lucía Viola[2,18], Stella Martínez[2], Alejandro González[2], Carolina Sotelo[4], Carolina Polo[4], Juan Esteban García-Robledo[4], Carlos Vargas[4], Hernán Carranza[4], Jorge Otero[4], Luis Raez[19], Jordi Remon[20], Rafael Rosell[21,22]; *on Behalf of the CLICaP*.

1. Thoracic Oncology Unit, National Cancer Institute (INCan), México City, México
2. Thoracic Oncology Unit, Luis Carlos Sarmiento Angulo Cancer Treatment and Research Center – CTIC, Bogotá, Colombia
3. Institute of Research and Education, Luis Carlos Sarmiento Angulo Cancer Treatment and Research Center – CTIC, Bogotá, Colombia
4. Foundation for Clinical and Applied Cancer Research – FICMAC, Bogotá, Colombia
5. Faculty of Medicine, Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia
6. Oncology Department, Centro de Investigación y Manejo del Cáncer – CIMCA, San José Costa Rica, Costa Rica
7. Thoracic Oncology Unit, Fleming Institute, Buenos Aires, Argentina
8. Oncology Department, Bradford Hill Institute, Santiago, Chile
9. Thoracic Oncology Unit, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN, Lima, Perú
10. Thoracic Oncology Section, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas – CEMIC, Buenos Aires, Argentina
11. Medical Oncology Department, Universidad de la Republica – UdeLAR, Montevideo, Uruguay
12. Center for Thoracic Oncology, Tisch Cáncer Center, Mount Sinai Hospital System & Icahn School of Medicine, Mount Sinai, New York, NY, USA
13. Thoracic Oncology Unit, A.C. Camargo Cancer Center, San Pablo, Brasil
14. Thoracic Oncology Unit, Sociedad de Lucha Contra el Cáncer – SOLCA, Quito, Ecuador
15. Centro de Oncología, Hospital Vivián Pellas, Nicaragua
16. Oncology Department, Fundación Arturo López Pérez, Santiago, Chile
17. Radiotherapy Department, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia
18. Thoracic Oncology Section, Fundación Neumológica Colombiana – FNC, Bogotá, Colombia

Recibido:
Enero 15, 2024

Aceptado:
Enero 18, 2024

Correspondencia:
oscararrietaincan@gmail.com

DOI: 10.56050/01205498.2386

19. Clinical Oncology Department, Thoracic Oncology Section, Memorial Health Care System, Miami, Fl, USA

20. Thoracic Oncology Section, Oncology Department, Gustave Roussi, Paris, France

21. Thoracic Oncology Section, Instituto Oncológico Dr. Rosell – IOR, Centro Médico Teknon, Barcelona, Spain

22. Cancer Biology and Precision Medicine Program, Catalan Institute of Oncology, Barcelona, Spain

Abstract

Locally advanced (stage III) Non-small-cell lung cancer (LA-NSCLC) is a heterogeneous disease that represents a challenge due to its enormous clinical, diagnostic, and therapeutic complexity. LA-NSCLC affects approximately one-third of patients, and the optimal treatment approach is most frequently multi-modal, with systemic and local therapies for local and subclinical systemic disease control. The exact sequence and modality used are debated and case-specific. The first question always approached in the management of LA-NSCLC is whether it is potentially resectable. If the patient is a candidate for surgery, preoperative treatment (chemotherapy or chemoradiotherapy (CRT)) is an option, particularly in cases with optimal pulmonary function, mediastinal tumor clearance following upfront treatment, and no requirements for pneumonectomy. However, for the remaining patients or those diagnosed with unresectable stage LA-NSCLC, platinum-based concurrent chemoradiotherapy is the standard of care (in some cases, sequential CRT could be an option). This clinical practice guideline (CPG) has been prepared by experts who have extensively reviewed the literature. It includes evaluating information related to critical studies on diagnostic strategies, including the technical capacity to stratify mediastinal lymph node involvement. Additionally, it considers information on surgical interventions, chemotherapy, and radiation therapy. It also discusses the optimal treatable areas for radiotherapy and dose fractionation. The CPG also highlights the rationale for the benefits of immunotherapies and the incursion of adjuvant-targeted therapy in patients with LA-NSCLC with driver mutations.

Keywords: Non-Small Cell Lung Cancer; Locally Advanced; Multidisciplinary Treatment; Chemoradiotherapy.

Resumen

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (LA-NSCLC) localmente avanzado (estado III) es una enfermedad heterogénea que representa un desafío por su enorme complejidad clínica, diagnóstica y terapéutica. El LA-NSCLC afecta aproximadamente un tercio de los pacientes y el enfoque de tratamiento óptimo suele ser multimodal, con terapias sistémicas y locales para el control de la enfermedad local y sistémica subclínica. La secuencia de tratamiento y la modalidad utilizadas son objeto de debate y resultan específicas para cada caso. La primera pregunta que siempre se plantea en el tratamiento del LA-NSCLC es si es potencialmente resecable. Si el paciente es candidato a cirugía, el tratamiento preoperatorio (quimioterapia o quimiorradioterapia - TRC)) es una opción, particularmente en casos con función pulmonar óptima, eliminación del compromiso mediastinal después del tratamiento inicial y sin necesidad de neumonectomía. Sin embargo, para los pacientes restantes o aquellos diagnosticados con LA-NSCLC en estadio irresecable, la quimiorradioterapia concurrente con un platino es el estándar de atención (en algunos casos, la TRC secuencial podría ser una opción). Esta guía de práctica clínica (GPC) ha sido elaborada por expertos que han revisado exhaustivamente la literatura. Incluye información relacionada con estudios críticos sobre estrategias diagnósticas, incluida la capacidad técnica para estratificar la afectación ganglionar mediastinal. Además, considera información sobre intervenciones quirúrgicas, quimioterapia y radioterapia. También analiza el uso óptimo de la radioterapia y el fraccionamiento de dosis. Esta GPC destaca la justificación de los beneficios de la inmunoterapia y la incursión de la terapia dirigida adyuvante en pacientes con LA-NSCLC con mutaciones accionables.

Palabras clave: Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas; Localmente Avanzado; Tratamiento Multidisciplinario; Quimioradiación.

Introduction

Currently, lung cancer (LC) is the most commonly diagnosed cancer in both sexes combined and the leading cause of cancer-related deaths worldwide **(1)**. According to GLOBOCAN about 2.1 million cases were diagnosed during 2018 and 1.8 million deaths occurred, corresponding to approximately 18.4% of all cancer-related deaths **(2)**. Environmental and lifestyle factors like cigarette smoking are associated with the development of LC; according to the World Health Organization (WHO) the exponential use of tobacco worldwide will lead to an increased rate of deaths in the following years **(3)**. It is predicted that by 2035 LC mortality will increase to 3 million, a two-fold increase from 2012 **(4)**.

There are 2 forms of LC; non-small cell LC (NSCLC) is the most common and accounts for 75-80% of all LC cases. With the discovery of driver genes, NSCLC was classified into three types, adenocarcinoma being the most common type and accounting for 60% of all cases **(3,5,6)**. The clinical outcome for NSCLC is related to staging at diagnosis; about 25% of patients are in stage III when diagnosed **(3,7,8)**. Stage III NSCLC encompasses heterogenous characteristics among patients including important differences in localization and disease extension. Because of this disease's heterogeneous population and treatment evolution, a multidisciplinary team with expertise and specialized treatment centers are required to treat

patients with locally-advanced non-small cell lung cancer (LA-NSCLC) **(9)**. An interdisciplinary team of experts in different fields is needed because these patients will require diverse treatment strategies (chemoradiotherapy, extensive surgery, chemotherapy and immunotherapy) **(10)**. As a result, expert thoracic surgeons who have experience resecting invaded organs and performing sleeve resections are needed to treat LA-NSCLC patients **(11)**. Additionally, medical or thoracic oncologists and pulmonologists are also necessary to establish which of the above-mentioned strategies should be used in each specific case due to the heterogeneity of the population **(12)**. Radiologists with extensive expertise in lung cancer imaging as well as pathologists are also required for initial diagnosis and availability to supervise resection during surgery **(9)**. Radiation oncologists with proficiency in safety, target volumes, and toxicity/efficacy ratio evaluation are also essential **(13)**. This multidisciplinary team can only be found in high-volume centers with access to complex infrastructure and high-cost treatments **(9)**. Both accurate initial evaluation, and multidisciplinary teams (MDTs) discussion are the mainstays to coordinate care delivery in a timely fashion while optimizing clinical outcomes. MDTs also facilitate access to clinical trials and real-world data **(14)**. Recently, some quality indicators and excellence requirements for a multidisciplinary lung cancer tumor board have been published **(15)**.

Patients who are diagnosed with stage III LC may qualify for one of three paths. First, perioperative therapy is the best option for patients with resectable or potentially resectable disease, especially for those with single-station mediastinal nodal involvement, superior sulcus tumors, or chest wall invasion in the setting of N1 nodal involvement. This is particularly beneficial in cases with optimal pulmonary function, mediastinal tumor clearance following upfront treatment, and no requirements for pneumonectomy **(16)**; In addition to the importance of a MDT, it's important to note that implementation of neoadjuvant therapy demands a comprehensive follow-up, early access to medical appointments and preferential access to images and laboratory analytics. Additionally, a few molecular biomarkers to predict who may benefit from neoadjuvant chemoimmunotherapy are required. Second, patients with EGFRm or ALK-positive tumors, for now, should not receive neoadjuvant chemoimmunotherapy; in patients with other driver mutations, the benefit of preoperative therapy has not been defined. Third, patients treated with initial surgical resection are at high risk of recurrence and are most likely to derive benefit from adjuvant therapy. For patients with completely resected stage II and III disease, a cisplatin-based regimen and adjuvant checkpoint inhibitor should be considered **(16)**.

Alternatively, appropriate options for patients with inoperable stage III disease include either concomitant or sequential chemoradiation, both followed by immunotherapy **(17)**. In a study of 288,670 NSCLC patients Cheng et al. reported that, across all stages, patients treated with radiotherapy were associated with more remarkable overall survival (OS) than patients that did not undergo surgery or radiation; they also reported that surgery was related with a greater OS across all stages of NSCLC. Additionally, the survival of combined surgery and radiation treatment begins to match surgery for patients with stage II/III NSCLC **(18)**. According to the 8th edition of the International Association for the study of lung cancer (IASCL) staging, stage IIIA, IIIB and IIIC patients have a 60-month OS of 36%, 26%, and 13%, respectively, after concomitant or sequential chemoradiation **(19)**. It is important to emphasize that stage III NSCLC patients belong to a heterogeneous population, making the management of this disease a challenge **(20)**. The International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)/Union for International Cancer Control (UICC) TNM staging classification for locally advanced stage III NSCLC is shown on **Table 1**. In these cases, the subset classification is heterogeneous, and treatment options and prognosis differ between patients **(19)**. It is important to emphasize that this staging classification has been possible because of the technological development in diagnostic images like the positron emission tomography (PET) scan and magnetic resonance imaging (MRI) of the brain. Because these diagnostic

IASLC 8ed	Definition	TNM subsets	Description
IIIA	Incidental N2 (unforeseen N2)	T1–3 N2	N2 found at surgery Microscopic N2 (final pathology)
IIIA	Potentially resectable N2	T1–3 N2	Minimal N2/single station at staging
IIIA	Potentially resectable N2 (risk of incomplete resection)	T1–3 N2	Pancoast tumour subsets, T3-4 N1, T3 N2 selective centrally located IIIA(N2)
IIIA	Unresectable N2	T1–3 N2	Bulky and/or multilevel N2 at staging
IIIA	Potentially resectable T4 (risk of incomplete resection)	T4 N0–1	Pulmonary artery, carina, spine, trachea, vena cava, right atrium
IIIB	Unresectable T4 or N3	T4 N0–1 T4 N2 T1–4 N3	Oesophagus, heart, aorta, pulmonary veins N3 nodes at staging

Scope of CLICaP Clinical Practice Guideline

Table 1. Locally advanced stage III NSCLC by IASLC/ Union for International Cancer Control (UICC) TNM staging classification.

methods allow detection of metastatic disease and more accurate tumor characteristics **(9)**. Unfortunately, the data supporting treatment decisions in specific scenarios for patients with different locoregional involvement has several limitations: two of which are trials involving heterogenous patient populations, and the definition of stage III disease itself, being an evolving concept. Recently, a consensual definition of stage III NSCLC resectability that was obtained through a Delphi process, was presented at the 2023 World Conference on Lung Cancer (WCLC) with the intention to be used in clinical trials and potentially in clinical practice **(21)**. Adopting a more universal definition for resectable, potentially resectable, and unresectable disease will facilitate data analysis. The decision regarding initial surgical resection versus neoadjuvant treatment needs to be discussed in the MDTs.

Furthermore, there have been numerous studies depicting the heterogeneity in patients' individual characteristics **(9,20)**. For example, Movsas et al. reported a survival improvement in patients younger than 70 years old when treated with standard radiotherapy (SRT); while in patients older than 70 years old, an improvement was reported when treated with more aggressive therapy **(22)**. Brunelli et al. reported that patients with smoking history are usually high risk patients, as a result of their comorbidities which may hinder some curative strategies **(23)**. Additionally, heterogeneity in tumor histopathology in these patients is reported **(22)**. Gaspar et al., reported that squamous histology was associated with a lower risk of progression compared to non-squamous histology **(24)** assessable patients with stage IIIA/B NSCLC were treated on four SWOG protocols. Treatment varied with protocol but consisted of concurrent cisplatin-etoposide and radiation in all patients, with a surgery arm in two of the four protocols. Results Of the 422 total patients, 268 (64%. Moreover, Movsas *et al.* reported that patients with squamous histology have a higher OS when they are treated with more aggressive therapy **(22)**.

Another topic for consideration is the heterogeneity in tumor location and extension **(9)**. De Leyn et al., reported that tumors with small mediastinal nodal involvement have a higher tendency to develop systemic metastasis than large infiltrating tumors without lymph node (LN) metastasis **(25)**. Decaluwé et al., reported that multilevel nodes compared to single level positive nodes were related to lower overall survival at 5 years (5YS) (17% *vs.* 39%;

p<0,005) **(26)**. Additionally, they reported that patients with persistent ipsilateral positive LN have a lower 5YS compared to patients with mediastinal nodal downstaging (27% *vs*. 49%; p=0,095). Lastly, patients with persistent ipsilateral positive LN with single level disease have a significantly higher 5YS (37% *vs*. 7%, p<0,005) **(26)**. Last but not least, it is also important to keep in mind, that some centers use the 'Robinson Classification of N2-disease' to stratify patients alongside the IASLC/UICC TNM staging classification, highlighting the heterogeneities of stage III disease **(9,27)**.

Due to advancements in technology, the treatment used in locally advanced NSCLC has changed throughout the years, improving the OS of these patients. Initially, in 1980 radiotherapy (RT) alone was the standard treatment for locally advanced NSCLC, and a 2-year OS of 14% was observed **(28)**. The RTOG 73-01 trial reported that patients with LA-NSCLC treated with 60Gy/30 fractions showed superior local control of the disease as opposed to those treated with a low dose of radiation (**Figure 1**) **(29)**. In the CALGB 8433 trial Dillman et al., reported that sequential chemotherapy and RT (CRT) improved the 5-year OS of LA-NSCLC patients by a factor of 2.8 compared with RT alone **(30)**. Therefore, by 1996 the standard treatment was CRT, showing a 2-year OS of 26% **(31)**. Later in 2003 concurrent CRT, was the treatment of choice for these patients improving 2-year OS in 11% compared to 1996 **(32)**. The RTOG study 94-10, compared sequential CRT with concurrent CRT, with the same dose of radiotherapy (63Gy), and cisplatin as chemotherapy. The study reported an improvement in OS in patients treated with concurrent CRT compared to sequential CRT **(33)**. In 2015, the RTOG 0617 trial reported a 2-year OS of 58% and significant safety for the arm of patients treated with 60 Gy plus concurrent chemotherapy compared with a higher dose of RT of 74 Gy with concurrent chemotherapy **(34)**. Therefore, from 2016 on, no RT dose escalation was recommended in the treatment of LA-NSCLC patients.In 2018, the PACIFIC trial reported a longer progression-free survival (PFS), improved OS rates at 5 years, and better ORR when patients received consolidation therapy with durvalumab after concurrent CRT compared with placebo **(17)**. Afterwards, the GEMSTONE-301 and the PACIFIC-6 trials, and the PACIFIC-R study showed the same degree of

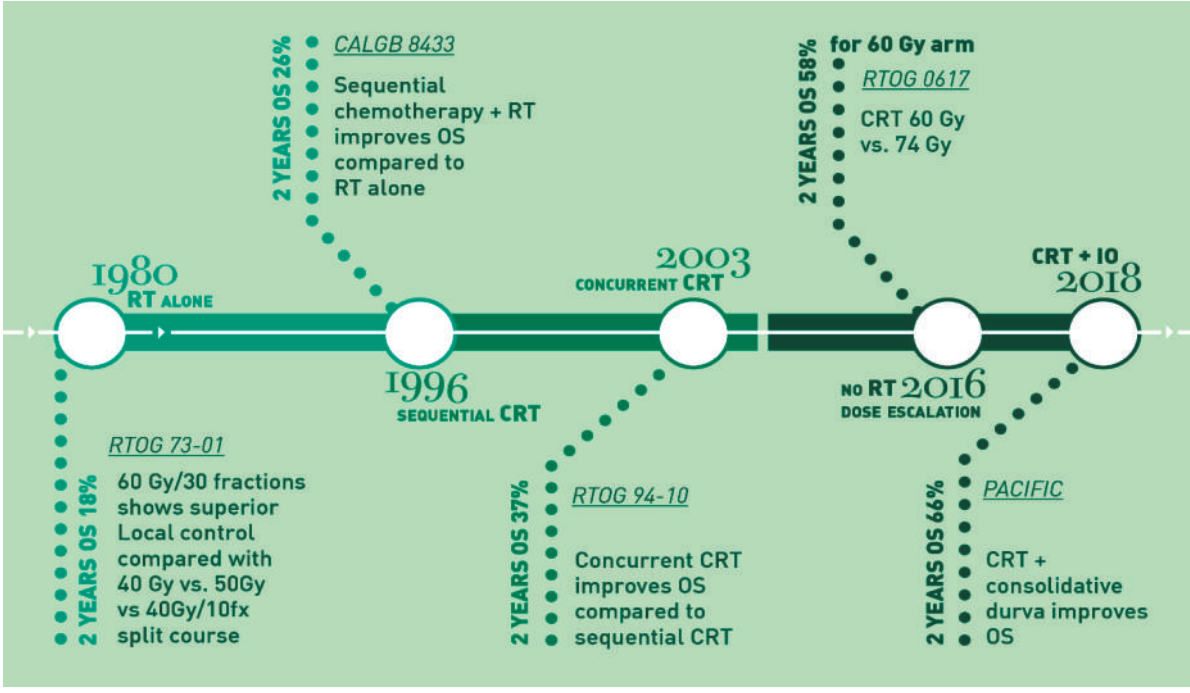


Figure 1. History of LA-NSCLC treatment. Significant advances in LA-NSCLC cancer treatment from 1980 to the publication of the PACIFIC trial in 2018.

benefit with the addition of consolidation with immune checkpoint inhibitors (ICI) following sequential CRT. Consequently,CRT followed by consolidation immunotherapy is the standard therapy for patients with unresectable, locally advanced, stage III NSCLC.

The breakup of advanced NSCLC into multiple subgroups over the past decade, defined by the programmed cell death ligand 1 (PD-L1) tumor expression and presence or absence of driver sequence variations, has significantly improved cancer prognosis. Either molecular genotyping or more advanced techniques, such as next-generation sequencing (NGS) are recommended during the initial workup of advanced NSCLC **(35)**. Recently Kang *et al*., conducted a retrospective cohort study on patients with advanced lung adenocarcinoma; there was no difference in the median OS and risk of death in patients who received NGS following single-gene testing compared to patients who underwent upfront NGS. Only in one subgroup, for whom epidermal growth factor receptor (EGFR) or anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors were not indicated, NGS was associated with better survival outcomes (14 *vs*. 9 months, P = 0,006). This suggests that phased detection of targetable genomic alterations may improve survival outcomes while reducing health care expenditure **(35)**. Considering multiple therapeutic options, molecular marker testing is now the standard in the evaluation of patients with LA-NSCLC. Optimal molecular testing strategies in those patients have yet to be defined **(36)**. Recently, multiple key clinical trials have revolutionized the treatment of patients with resectable NSCLC improving clinical outcomes through the introduction of targeted therapy and immunotherapy in the perioperative setting **(37-39)**.

Meeting the necessary standards for treating LA-NSCLC requires significant expenses making cancer one of the leading health challenges, both globally and regionally. According to the WHO, the annual cost of cancer treatment per patient is in the tens of thousands of dollars or higher **(40)**. In 2017, the global expenditure on cancer treatment was 133 billion USD and increasing **(40)**. The estimated total economic burden of cancer in Latin America is over 4 billion USD **(41)**. It is also known that almost 70% of cancer deaths occur in low to middle income countries and in Latin-American countries less than 30% of the patients diagnosed with cancer have access to treatment **(42)**. There are difficulties accessing LC diagnosis and therapy because of the known disparities between urban and rural populations. Issues like socioeconomic status, geographic location, ethnicity factors strongly influence patient access to health services, making diagnosis and management of LC a major challenge **(43)**.

This is the first time that the "Latin American Consortium for Lung Cancer Research" (CLICaP - Consorcio Latinoaméricano para la Investigación del Cáncer de Pulmón) develops a clinical practice guidelines for LA-NSCLC multidisciplinary management. The following guide is adapted to the Latin-American context and reality.

Methods

Figures 1 and **2** summarize the methodology for the implementation of the CPG.

Recommendations

The following recommendations were developed based on levels of evidence and grades of recommendation adapted from the National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Cochrane Collaboration, and the European Society for Medical Oncology (ESMO) **(9,44,45)**. We used a traffic light model; green represents a strong recommendation, yellow a moderate recommendation, and red denotes a situation that is not recommended **(Table 2)**.

1. Recommendations in diagnosis and staging of LA-NSCLC

1.1 What is essential for histological and molecular diagnosis of patients with probable LA-NSCLC?

- Recommendation 1.1.1: In stages, I-III pretreatment pathological diagnosis is recommended (core biopsy).

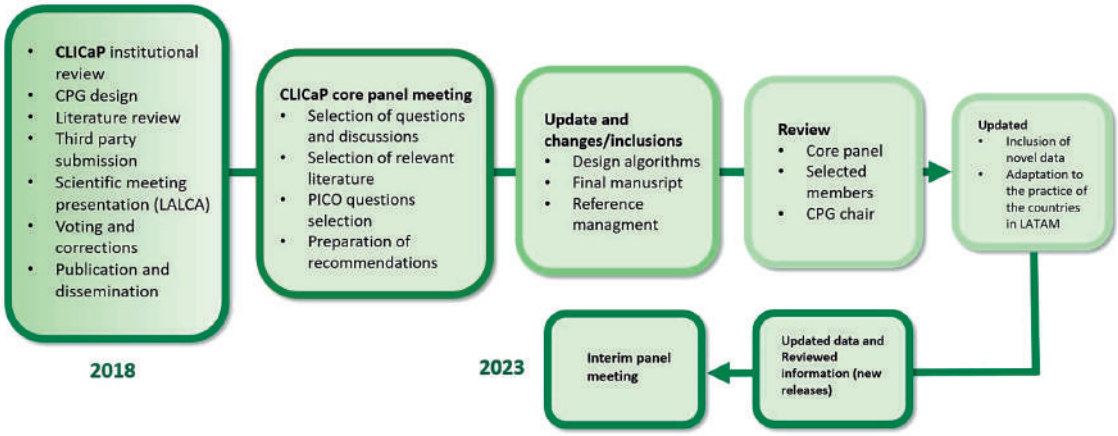


Figure 3. CLICaP LA-NSCLC CPG Methodology.

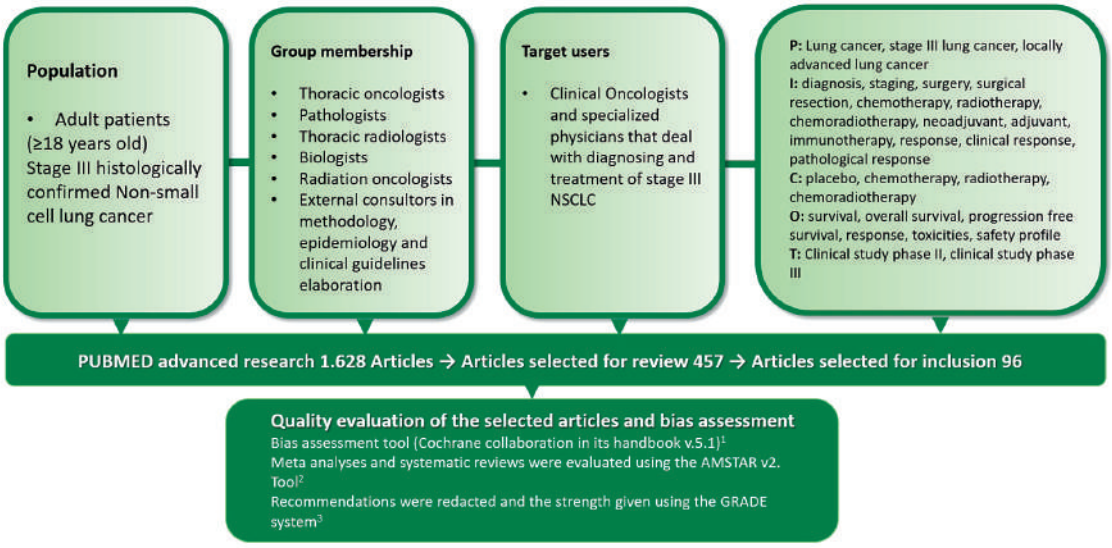


Figure 2. CLICaP LA-NSCLC Clinical Guideline development.

LA-NSCLC diagnosis should not be made without pathology evaluation. A core biopsy is recommended because it is a well-established and safe method for obtaining adequate yield tumor samples, especially for EGFR mutation tests **(46)**. It is known that pretreatment pathological diagnosis allows multidisciplinary teams to plan the best treatment option (surgical or medical); it also predicts patient prognosis **(7,47)**. In a study, Movsas *et al*., reported that non-squamous histologies are associated with higher incidence of brain metastasis. Additionally, they reported that patients with adenocarcinoma did not respond well to concurrent chemotherapy and RT compared to squamous cell carcinoma. They also reported a reduction in the incidence of metastases in squamous cell carcinoma treated with induction chemotherapy and RT compared to RT alone **(22)**. Jin *et al*., also reported that histology remained a significant predictor for OS; patients with adenocarcinoma had a better OS than squamous cell cancer among patients with stage N2-III NSCLC following surgery **(48)**.

- Recommendation 1.1.2: The use of a PET/CT is recommended for initial staging (4 weeks before initial treatment).

Levels of evidence	Grades of recommendation
I Evidence from at least one large randomized, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomized trials without heterogeneity	**A** Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended
II Small randomized trials or large randomized trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity	**B** Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended
III Prospective cohort studies	**C** Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, etc.), optional
IV Retrospective cohort studies or case–control studies	**D** Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended
V Studies without control group, case reports, experts' opinions	**E** Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended

Table 2. Levels of evidence considered in the guideline.

In the 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III NSCLC, it was recommended that patients undergo PET/CT to determine metastasis and potential lymph node involvement, four weeks before treatment **(9)**. Van Tinteren et al., reported that implementation of PET/CT for initial staging of patients with NSCLC prevented unnecessary surgery **(49)**. Other studies also reported that PET/CT, avoiding unnecessary surgery and permitted a more accurate TNM staging process **(7,50–53)** (**Table 3**).

Recommendation	Level of evidence	Grade of recommendation
In stages I-III pretreatment pathological diagnosis is recommended (core biopsy)	I	B
Bronchoscopy is recommended to obtain pathological diagnosis of centrally located tumors	III	A
CT-guided biopsy is recommended in the absence of trained personnel to perform an interventional endoscopic evaluation or in case of peripheral lesions larger than 3 cm	III	A
The WHO classification of adenocarcinoma should be used • The use of a basic immunohistochemical panel (TTF1 or napsin and p40) is recommended.	III	A
• The execution of a PET / CT is recommended for initial staging (4 weeks before initial treatment)	I	A

Table 3. Diagnosis, pathology, and molecular biology.

1.2 What is indispensable for staging and risk evaluation of patients with probable LA-NSCLC?

- Recommendation 1.2.1: Endosonography is recommended for abnormal mediastinal and hiliar lymph nodes are found. Patients with centrally located tumors or with peripheral tumors larger than 3,0 cm should also be submitted to invasive mediastinal staging.

  In the study by Annema et al., they reported a sensitivity of 85% for endosonography in finding nodal metastases. Additionally, they also reported that the group of patients submitted to an endosonography underwent 11% less unnecessary thoracotomies in than the mediastinoscopy group **(54)**. In the Interdisciplinary guidelines of the German Respiratory Society and the German Cancer Society, they recommended endosonography as the ideal initial staging method when abnormal mediastinal and hilar lymph nodes are found **(55)**.

- Recommendation 1.2.2: Needle aspiration under endobronchial ultrasound (EBUS) and/or EUS is preferred for pathological confirmation.

  Currently, the use of EBUS as an aid for diagnosis and staging is recommended for many studies. Needle aspiration under EBUS/EUS for pathological confirmation must be carried out after a suspicious node is found with PET/ CT **(9,25,53,56)**. The management Guidelines for Stage III NSCLC by Jazieh *et al*., recommended EBUS as the first-line mediastinal staging procedure for sampling suspected nodal metastases in the anterior and superior mediastinum. They also recommended a combination of EBUS/EUS, to prevent unnecessary surgical procedures. These recommendations base on the lower risk of significant complications **(7)**. Rintoul *et al*., reported needle aspiration under EBUS had 85% of sensitivity, 100% specificity, and 89% accuracy for middle mediastinum staging **(57)**.

- Recommendation 1.2.3: Mediastinoscopy is indicated as an initial diagnostic method in case of absence and EBUS / EUS or when EBUS / US is negative.

  In the management Guidelines for Stage III NSCLC by Jazieh et al., recommended mediastinoscopy as a mediastinal staging method when EBUS/EUS is negative in high suspicion of mediastinal node involvement (N_2, N_3) **(7,58)**. In some studies, mediastinoscopy is considered the gold standard for mediastinal lymph-node staging in NSCLC; according to the American College of Chest Physician Clinical Practice Guidelines, this procedure has a sensitivity of 78% and a specificity of 100% **(59)**.

- Recommendation 1.2.4: Nodal involvement should be classified at baseline (N_2 bulky not resectable or N_3).

  It is known that appropriate classification impacts patient management. In minimal N_2 disease cases, patients will benefit from surgical treatment, especially those whose disease responds to induction chemotherapy. This therapy is recommended when the tumor is resectable, and there is no extensive mediastinal involvement **(9)**. After surgery, patients with positive margins, radiotherapy should be considered **(7)**. When there is extensive N_2 disease, resection is not the best choice, and concurrent chemoradiation is recommended **(9,45,56,60)**. Surgery is not recommended for N_3 disease either, and concurrent chemoradiation followed by consolidation immunotherapy with durvalumab is the standard treatment **(45,61)**. Finally, adjuvant chemotherapy is recommended for patients with incidental N_2 disease **(7)** (**Tabla 4**, **Figura 4**, **Figura 5**).

2. Recommendations in treatment of LA-NSCLC

2.1 Recommendation for potentially resectable IIIA (N2) disease

- Recommendation 2.1.1: Induction chemotherapy followed by surgery, induction chemoimmunotherapy followed by surgery, induction

Recommendation	Level of evidence	Grade of recommendation
Size of the invasive component should be used to assign T stage	II	A
Subsolid lesions are difficult to be classified and require dedicated radiological evaluation and follow-up	III	B
Two suspected primaries should be separately evaluated, staged and treated	IV	-
Endosonography is recommended for abnormal mediastinal and hiliar lymph nodes	I	A
Needle aspiration under EBUS and/or EUS is preferred for pathological confirmation	I	A
Mediastinoscopy is indicated as an initial diagnostic method in case of absence and EBUS / EUS or when EBUS /US is negative	I	A
Screening brain MRI should be performed in all patients with IB status or greater. In the absence the use of CT brain scan enhanced is recommended, ideally evaluated by a neuroradiologist with experience in brain tumor lesions	III	B
Single PET positive distant lesions need pathologic confirmation	V	B
Positive mediastinal findings must be biopsied • PET-CT has high NVP (90%) • PET-CT has insufficient PPV (60-70%)	III	C
If highly suspicious endoscopically nodes are negative by biopsy, surgical staging (Mediastinoscopy, VATS, Chamberlain) should be performed	III	B
Nodal involvement should be classified at baseline (N2 bulky not resectable or N3)	I	A
Bulky or fixed, cannot be discerned and measured, encircling vessels and airways • Neodjuvant therapy can not make these resectable incomplete resections of no value complex resections following neoadjuvant therapy associated with increased surgical morbidity	III	A

Table 4. Staging and risk evaluation.

chemoradiotherapy followed by surgery, or concurrent definitive chemoradiotherapy.

Induction chemotherapy followed by surgery in potentially resectable IIIA disease is a topic that has been studied. It is known that it reduces tumor size, increasing the chance of resectability and eradication of micro metastases **(62,63)**. In 2014 a meta-analysis from NSCLC Meta-analysis Collaborative Group reported a 13% reduction in the relative risk of death, representing an absolute survival improvement of 5% at 5 years **(64)**. Yang et al. also reported a 5-year PFS of 37,9% and an OS of 4,2%, in patients with radical resections **(65)**. However, with the advent of radiotherapy, in addition to induction chemotherapy, many different benefits in patient's outcome could

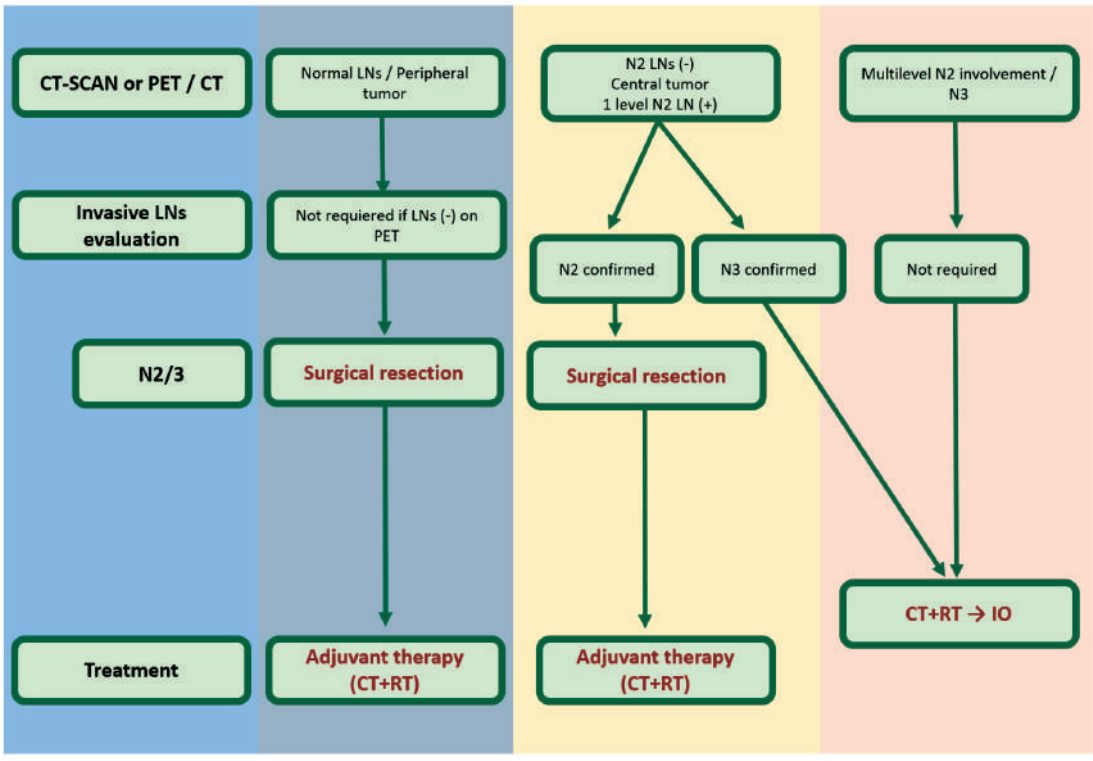


Figure 4. Staging and risk evaluation. Main treatment recommendations for patients with locoregional NSCLC, based on imaging, invasive LN, staging tests, and multidisciplinary assessment.

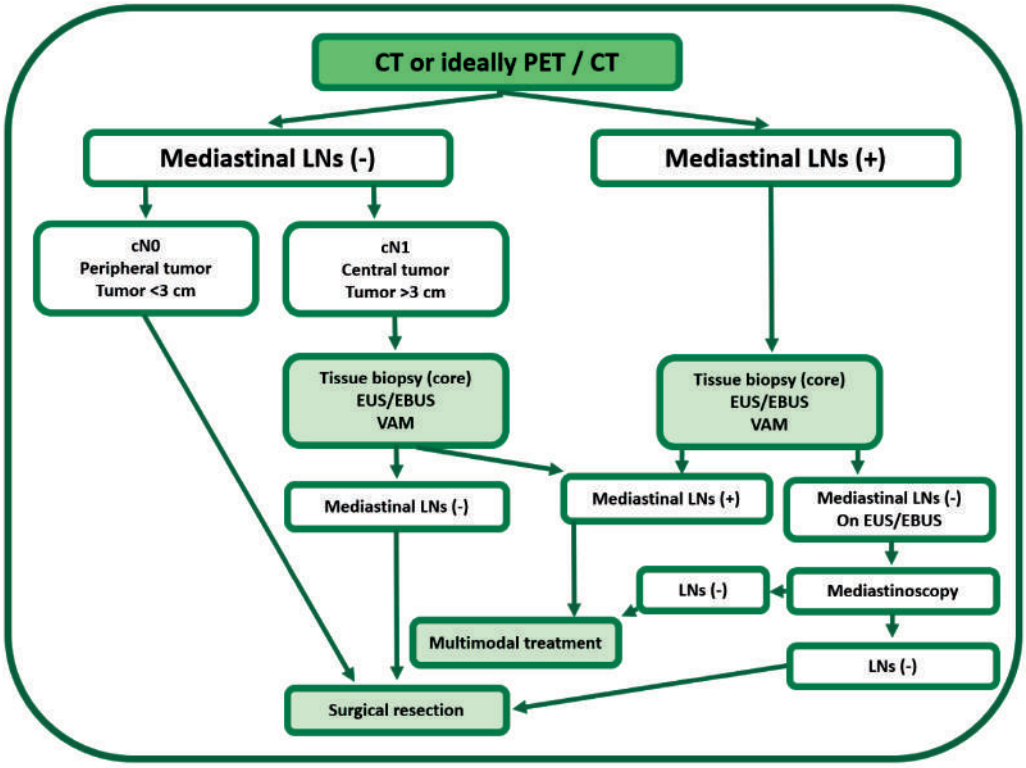


Figure 5. Staging and risk evaluation. Locoregional LN staging in patients with Non-metastatic NSCLC.

have arisen. It is known that induction chemoradiotherapy has resulted in benefits such as tumor response, mediastinal downstaging, and a complete pathological response in mediastinal lymph nodes because of the efficacy of radiotherapy. Chen et al. reported that there was no difference between induction chemotherapy and radiochemotherapy in OS and PFS after 2, 4, and 6 years of follow-up **(62)**. The SAKK trial, Verma et al., Guo et al. and Pless et al., also reported no difference in OS between induction chemotherapy and induction chemoradiotherapy **(56,66,67)**. The randomized controlled trial from Vokes et al., reported that there was no survival benefit from chemotherapy versus chemoradiotherapy, however chemotherapy alone was associated with more significant toxicity **(68).** On the other hand, chemoradiotherapy has presented certain challenges due to limited access to optimal treatment options. These patients require a stringent prehabilitation and rehabilitation regimen, demanding the expertise of an experienced multidisciplinary team **(10)**. As a result, surgery after induction chemotherapy or chemoradiotherapy is an option in patients with optimal pulmonary function and mediastinal tumor clearance.

CheckMate 816 was an open-label phase III trial in which patients with resectable stage IB-IIIA NSCLC were randomly assigned to receive nivolumab plus platinum-based chemotherapy vs chemotherapy alone (once q3w for three cycles) before surgical resection. More patients in the chemoimmunotherapy arm underwent surgical resection (83% *vs*. 75%) than those in the chemotherapy arm. The pathological complete response (pCR); 0% viable tumor in resected tumor and lymph nodes) was significantly higher in the chemoimmunotherapy arm (24% *vs*. 2% with chemotherapy only; odds ratio [OR], 13,9; 95% CI, 3,5 to 55,8). The percentage of patients with a major pathological response (MPR); ≤10% viable tumor in resected tumor and lymph nodes) was higher with chemoimmunotherapy (37% *vs*. 9% with chemotherapy alone; OR, 5,7; 95% CI, 3,2 to 10,3) **(69)**. The first coprimary end point, event-free survival (EFS) was superior in the chemoimmunotherapy arm (median NR *vs*. 21,1 months; hazard ratio (HR), 0,68; 95% CI, 0,49 to 0,93). The 1-year, 2-year, and 3-year EFS rates were 77%, 65% and 57% in the chemoimmunotherapy arm vs 64%, 47% and 43%, respectively, in the chemotherapy arm **(70)**. Grade 3-4 treatment- related adverse events were similar (34% with chemo- immunotherapy v 37% with chemotherapy) in both arms. On March 4, 2022, the US Food and Drug Administration (FDA) approved nivolumab plus platinum-doublet chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with resectable NSCLC.

KEYNOTE-671 was a double-blind phase III trial in which patients with resectable stage II, IIIA, or IIIB NSCLC were randomly assigned to receive 200 mg neoadjuvant pembrolizumab (in combination with cisplatin-based chemo- therapy) once q3w for four cycles (n=397) or placebo (n=400) before surgical resection **(71)**. After surgery, pembrolizumab (or placebo) was continued as adjuvant therapy for up to 13 cycles. Overall, 82% of patients in the pembrolizumab arm and 79% in the placebo arm underwent surgical resection. The percentage of patients with a MPR was higher with pembrolizumab (30% *vs*. 11% with placebo; P < 0,0001) and the same was observed in patients with CPR (18% *vs*. 4%, respectively; P < 0,0001). In the second internym analysis the first coprimary end point, median EFS, was almost 2,5 years longer in the pembrolizumab arm compared with the placebo arm 47,2 months *vs*. 18,3 months (HR, 0,59, 95 CI, 0,48-0,72); 1-year, 2-year, and 3-year EFS rates were 73,8%, 65,1% and 54,3% in the chemoimmunotherapy arm vs 60,8%, 41,4% and 35,4%, respectively, in the chemotherapy arm. The second coprimary end point of median OS was NR vs 52,4 months (HR, 0,72, 95 CI, 0,56-0,93 one-sided p=0,00517. Grade 3-4 treatment-related adverse events occurred in 45% and 37% in the pembrolizumab and placebo arms, respectively. KEYNOTE-671 is the

first clinical trial showing a statistically significant, clinically important OS improvement, this benefit being generally consistent across most subgroups analyzed **(72)**. On October 16, 2023, the US FDA granted pembrolizumab approval for the treatment of resectable (tumors ≥4 cm or node positive) NSCLC in combination with platinum-containing chemotherapy as neoadjuvant treatment, and then continued as a single agent as adjuvant treatment after surgery.

The EFS, pathological CR, MPR and OS (for KEYNOTE-671) benefits with chemoimmunotherapy indicate that this strategy represents a new standard of care for potentially resectable NSCLC. There are 3 treatment strategies for resectable NSCLC as of 2024. The first is neoadjuvant therapy followed by surgery, surgery followed by adjuvant therapy and additionally perioperative therapy (neoadjuvant chemoimmunotherapy) followed by surgery and then adjuvant immunotherapy. The gold standard for neoadjuvant therapy is the CHECKMATE 816 that reported an impressive EFS, HR 0,68 with a median Follow up of 41,4 **(69)**. In the last couple of years, two adjuvant trials reported an improvement of EFS when using pembrolizumab and atezolizumab corresponding to an HR of 0,76 to 0,79 **(39,73)**.

Four phase 3 trials have shown that perioperative therapy is important to improve the pCR, MPR and EFS in resectable NSCLC patients (KEYNOTE 671, AEGEAN, NEOTORCH, and 77T) **(71,74–76)**. It is very important to empathize there are important differences between these trials. These trials randomized patients to receive three or four cycles of neoadjuvant chemoimmunotherapy, followed by surgery and then adjuvant immunotherapy for different periods of time. They also differ in the inclusion of patients with EGFR and ALK genomic alterations, the type of surgery allowed, and the follow-up time. Currently, only the KEYNOTE 671 trial showed an OS improvement l **(72)**, but it is likely that the other trials will will demonstrate an OS improvement.

There are some unanswered questions regarding these trials. Firstly, do all the perioperative combinations exhibit similar levels of efficacy? It may not be suitable to make direct comparisons across all trials; however, it is noteworthy that the pooled Hazard Ratio (HR) for Event-Free Survival (EFS) remains remarkably consistent among trials, ranging from 0,58 to 0,68. An exception to this trend is the NEOTORCH trial, which exclusively enrolled stage III NSCLC patients and reported an HR of 0.4. Here is the revised version of your text for clarity:

There are some open questions though. First, are all the perioperative combos similar in terms of efficacy? The pooled HR for EFS is remarkably similar between these trials, ranging from 0,58 to 0,68; the outlier is the NEOTORCH trial, with an HR of 0,4 (nevertheless, NEOTORCH only analyzed the stage III NSCLC population). Another important question is, should we give perioperative therapy to patients with stage II? Across all the trials, about 20% of the patients did get to surgery after chemoimmunotherapy, half of them due to disease progression. However, the pooled EFS HR of trials that included stage II NSCLC patients was 0,68 (95% CI 0,51-0,90). Regarding perioperative therapy in patients with PD-L1 negative tumors, the pooled EFS HR was also favored perioperative immunotherapy (HR, 0,72, 95% CI 0,58-0,89). And the most important question, is perioperative therapy superior to the neoadjuvant only strategy? The EFS HR of the CHECKMATE 816 and the CHECKMATE 77T trials were similar and CI overlapped (HR 0,68, 95% CI 0,49-0,93 , and HR 0.56, 95% CI 0,42-0,81, respectively) making it difficult to achieve an appropriate response outside of a formal clinical trial comparing both strategies head to head. Of note, patients who achieve pCR attain an excidingly good EFS improvement, probably limiting any additional benefit from adjuvant therapy. Patients that do not achieve pCR represent a window of opportunity for newer biomarkers, ctDNA analysis, and new drugs **(77)**.

The key endpoints for comparing treatment outcomes include overall survival, progression-free survival, and treatment-related toxicity. In a meta-analysis conducted by Pöttgen *et al*., it was reported that there was no significant difference in overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) between the two treatment groups. However, they did find that concurrent radio-chemotherapy resulted in improved survival at the 2-year mark, while patients who underwent surgery experienced a higher rate of early mortality within the first 6 months of follow-up **(78)**. On the other hand, the North American Intergroup trial reported that there was no significant difference in overall survival (OS) between patients treated with definitive chemoradiotherapy and those who underwent surgery. However, patients treated with surgery showed a better progression-free survival (PFS) **(24)**. More recent studies have indicated an overall 30-day mortality rate of 7% for patients who undergo neoadjuvant therapy followed by pneumonectomy for NSCLC. Other studies reported a comparable OS and PFS between induction chemotherapy followed by surgery and definitive chemoradiotherapy without surgery **(9)**. Finally, in the SAKK trial, no significant differences were observed in progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) between the groups treated with chemotherapy followed by surgery and those undergoing induction chemotherapy followed by radiotherapy before definitive surgery. The choice of treatment requires interdisciplinary evaluation and counseling. Considering the diverse results from these trials, the expertise of a multidisciplinary team is crucial for achieving favorable outcomes in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (LA-NSCLC).

- Recommendation 2.1.2: Preoperative neoadjuvant treatment with cisplatin (total cumulative dose 300 mg/m^2) based combinations should be programmed for 3-4 cycles.

  It is known that in stage II and stage III disease, cisplatin-based combination chemotherapy in 3-4 cycles is defined as the standard care in patients with LA-SCLC (79,80)the standard care of unresectable locally advanced non-small cell lung cancer (LA-NSCLC. Additionally, a meta-analysis by Gilligan et al. reported a small benefit (5%) on survival comparing surgery versus surgery plus adjuvant cisplatin-based chemotherapy **(81)**. Finally, in the LACE meta-analysis, one of the main prognostic factors was delivering a cumulative cisplatin dose >300 mg/m^2 **(82)**.

- Recommendation 2.1.3: 60–66 Gy in 30–33 daily fractions is recommended for concurrent chemoradiotherapy. Maximum overall treatment time should not exceed seven weeks. 'Biological intensification,' such as treatment acceleration, is not standard practice in concurrent chemoradiotherapy schedules.

  It is known that for concurrent chemoradiotherapy regimens in LA-NSCLC 60–66 Gy cumulative radiotherapy doses in maximum of seven weeks are defined as standard care in patients with LA-NSCLC **(80,83)**. In the RTOG 0117 and NCCTG 0028 trials, and escalated the dose of daily fractions, and patients developed pulmonary toxicity and pneumonitis, respectively **(84,85)**. Additionally, in the RTOG 0617 trial, after a median follow-up of 22,9 months, survival was inferior in patients treated with high-dose compared with standard-dose radiotherapy, 20,3 months, and 28,7 months, respectively **(34)**.

- Recommendation 2.1.4: Standard preoperative radiation doses within chemoradiotherapy protocols should be between 40 and 50 Gy in conventional fractionation or 40–45 Gy in accelerated fractionation (bid application).

  It is known that for LA-NSCLC most clinical trials have given preoperative chemoradiotherapy using 40–50 Gy as standard therapy. It is described that treatment intensifications result in toxicity like radiation pneumonitis and acute respiratory distress syndrome **(9)**.

- Recommendation 2.1.5: Quality assurance and dose constraints are required as a prerequisite.

Quality in cancer care is a priority, particularly in radiation oncology, because of the introduction of novel technologies. The development of best practice guidelines and quality indicators to monitor the quality of RT practice and to guide the use of new treatment approaches are developed daily **(86)**. When protocol deviations of RT have identified, risks of treatment failure and overall mortality increased **(87)**.

We do not recommend prophylactic brain radiotherapy after chemoradiation or induction therapy for stage III N2 disease.

It is reported that LA-NSCLC developed brain metastases **(9,78)**,**(9,88)**. However, in a systematic review conducted by Al Feghali et al., it was found that prophylactic brain radiotherapy did not result in improved overall survival (OS) for these patients. On the other hand, it has been reported that certain stage III patients experienced enhanced disease-free survival, which had a notable positive impact on their quality of life **(88)**.

We do not recommend elective mediastinal nodal irradiation; prophylactic irradiation of non-involved lymph nodes is not recommended.

We only recommend prophylactic nodal irradiation when a fluorodeoxyglucose (FDG)–PET-CT scan is available, and signs of locoregional extension are identified **(9,89,90)**. The use of prophylactic irradiation can cause toxicity and is not recommended **(9,91)** (**Tabla 5**).

2.2 Recommendations for stage III surgery for potentially resectable disease

- Recommendation 2.2.1: The optimal surgical management aims at complete resection—preserving as much non-involved parenchyma as possible, preferably carried out by lobectomy/sleeve resection.

  To achieve optimal surgical management, accurate preoperative staging of mediastinal lymph nodes is crucial. The definition of the disease stage should be as specific as possible to enable more individualized treatment and improve outcomes **(92)**. Most guidelines suggest that resectable locally advanced non-small cell lung cancer (LA NSCLC) patients, due to the heterogeneous population, may benefit from preoperative chemotherapy or chemoradiotherapy, followed by surgical resection or definitive chemoradiotherapy. However, it is important to note that no treatment regimen has been conclusively proven to be superior to another **(60)**.

  In recent years, the literature has consistently shown that lobectomy, when compared to pneumonectomy, offers a superior quality of life and lower postoperative mortality. As a result, bronchoplastic lobectomy is now recommended as the preferred procedure, ensuring a complete resection **(93)**. However, there has been a shift towards more intricate techniques such as sleeve lobectomy and extended sleeve lobectomy. Despite their effectiveness, these procedures pose significant challenges, raising concerns about an increased risk of bronchial complications **(9,94)**. A study by Hong et al. reported an incidence of 16% of anastomotic complications **(95)**. Additionally, there is a concern about impaired ventilation of the residual parenchyma due to certain angulation at the bronchial anastomosis, attributed to the small size of the reimplanted bronchus **(94)**. Nevertheless, studies affirm the effectiveness and safety of these procedures in guaranteeing complete disease resection. Strict perioperative monitoring and experienced surgical teams are paramount in preventing complications and ensuring favorable outcomes **(58,94)**.

- Recommendation 2.2.2: Complete resection necessarily includes systematic mediastinal nodal exploration.

  According to some guidelines, a complete lymph node dissection is recommended because nodal exploration may find unexpected mediastinal lymph nodes in these patients **(9,96)**. Additionally, a radical procedure could improve survival time in those patients **(97)**.

- Recommendation 2.2.3: Age should not influence outcomes for surgery plus adjuvant

Recommendation	Level of evidence	Grade of recommendation
Induction chemotherapy followed by surgery, induction chemoradiotherapy followed by surgery, or concurrent definitive chemoradiotherapy	I	A
If induction chemotherapy alone is given preoperatively, post-operative radiotherapy is not standard treatment but may be an option based on critical evaluation of locoregional relapse risks	IV	C
Preoperative neoadjuvant treatment with cisplatin (total cumulative dose 300 mg/m^2) based combinations should programed 3-4 cycles	I	A
Neoadjuvant PD1/L1 plus platinum based chemotherapy are under evaluation. Preliminary results of phase II trials are encouraging but not recommended at this moment	NR	NR
Checkpoint inhibitors as adjuvant treatment post neoadjuvant CT based quemoimunotherapy and surgery are under evaluation and can not be recommended at this moment	NR	NR
60–66 Gy in 30–33 daily fractions is recommended for concurrent chemoradiotherapy. Maximum overall treatment time should not exceed seven weeks. 'Biological intensification', such as treatment acceleration, is not standard practice in concurrent chemoradiotherapy schedules.	I	A
Prophylactic brain radiotherapy after chemoradiation or induction therapy for stage IIIN2 disease	I	B
Promising outcome is achieved with accelerated radiotherapy. A potential radiation schedule could be the delivery of 66 Gy in 24 fractions	II	C
Standard preoperative radiation doses within chemoradiotherapy protocols should be between 40 and 50 Gy in conventional fractionation or 40–45 Gy in accelerated fractionation (bid application)	I	B
Elective mediastinal nodal irradiation prophylactic irradiation of non-involved limph nodes is not recommended	I	B
Quality assurance and dose constraints are required as a prerequisite	I	A

Table 5. Treatment for potentially resectable IIIA (N2) disease.

chemotherapy or definitive concurrent chemoradiotherapy. Limited data is available for the elderly population (>75-80 years old).

It is known that the number of elderly patients included in the available studies is small, and that does not allow conclusions. That's why comorbidities that cause functional limitation as lung and cardiovascular function should predominate overage at the time to make treatment decisions **(98,99)** (**Tabla 6**).

2.3 Recommendation for stage III non-resectable disease IIIA N2 bulky or multilevel IIIB

- Recommendation 2.3.1: Concurrent chemoradiotherapy is the treatment of choice for unresectable stages IIIA and IIIB NSCLC.

Unfortunately, 25-30% of patients diagnosed with LA-NSCLC have unresectable tumors. Some guidelines recommend concurrent chemoradiotherapy as the treatment of choice in this group of patients because the combination of chemotherapy and radiotherapy has better regional and systemic control **(7,10,58,100)**. Randomized clinical trials reported a superior OS when concurrent chemoradiotherapy and sequential chemoradiotherapy were compared. A f 5,7%OS improvement at 3-year and 4,5% at 5-year was described mainly because improved locoregional control, a **(101)**. Additionally, in the RTOG 9410 trial, they reported a statistically higher 5-year survival in stage IIIA-IIIB patients treated with concurrent chemoradiotherapy compared with those treated with sequential therapy **(33)**. The meta-

Recommendation	Level of evidence	Grade of recommendation
The optimal surgical management aims at complete resection—preserving as much non-involved parenchyma as possible, preferably carried out by lobectomy/sleeve resection	I	A
Complete resection necessarily includes systematic mediastinal nodal exploration.	I	A
In selected patients, pneumonectomy must be carried out, preferably left, in patients with adequate functional tests and not exposed to chemoradiation	III	B
Based on literature, the surgery must be performed in specialized centers of excellence that have reached post-lobectomy and pneumonectomy mortality rates should not exceed 2%– 3% and 3%–5%, respectively	IV	B
Age has not influence outcomes for surgery plus adjuvant chemotherapy or definitive concurrent chemoradiotherapy. Limited data is available for elderly population (>75-80 years old)	I	A

Table 6. Surgery for potentially resectable stage III disease.

analysis by O'Rourke et al. reported a reduced risk of death and an improvement in PFS in patients who received concurrent chemoradiotherapy. However, it is also reported that concurrent chemoradiotherapy is associated with increased toxicity and higher rates of acute esophagitis, neutropenia, and anemia **(61)**. The PACIFIC-6 and the GEMSTONE-301 trials showed the benefit extends to patients treated with sequential chemotherapy and irradiation as well **(56)**.

- Recommendation 2.3.2: If concurrent chemoradiotherapy is not possible due to comorbidities, chemotherapy followed by radiotherapy is an alternative (select populations).

  It is known that concurrent chemoradiotherapy is preferred over sequential chemoradiotherapy because of patient outcomes **(9,61)**. However, it is also known that concurrent treatment is associated with higher toxicity, like myelosuppression, severe esophagitis, and a non-significant increase in treatment-related deaths **(61)**. So sequential chemoradiotherapy is sometimes recommended to prevent toxicity in some vulnerable patients or patients with a high risk of infection or pulmonary complications **(9,56)**. These patients can be treated with induction chemotherapy followed by high-dose accelerated radiotherapy **(102)**.

- Recommendation 2.3.3: Cisplatin-based chemotherapy is highly recommended for concomitant chemoradiotherapy (if not possible, carboplatin should be considered).

  Some guidelines currently recommended cisplatin to be the optimal chemotherapy that should be combined with radiation **(7)**. Several studies have reported that synergistic benefits between radiation and drugs as cisplatin and carboplatin. These benefits take place because of the radiosensitizing properties of these drugs. Additionally, it is also known that the close temporal administration of radiotherapy and those drugs enhance antitumor efficacy of the treatment **(103)**. At the moment of administration, cisplatin should be combined with etoposide, vinorelbine or other vinca alkaloids according to level I evidence-based medicine **(33,101)**.

  On the other hand, carboplatin should be considered when patients have higher risks of infection, general or pulmonary complications **(9)**. It is advisable to administer a low dose of weekly chemotherapy schedules. However, it's important to note that the use of single-agent carboplatin chemotherapy did not result in improved survival during concurrent chemoradiotherapy **(104,105)**.

- Recommendation 2.3.4: For optimal treatment, 2-4 cycles of concomitant chemotherapy should be delivered with radiotherapy.

  Most studies used 2-4 cycles of chemotherapy **(9,10,60,61,80)**. It is important to highlight that no evidence supports extended induction or consolidation beyond four cycles **(68,106)**. Currently, the LA-NSCLC guidelines recommend 2-4 cycles as standard treatment **(7,9)**.

- Recommendation 2.3.5: For concurrent chemoradiotherapy 60-66 Gy in 30-33 daily fractions is recommended (the maximum treatment should not exceed 7 weeks).

  It is known that for concurrent chemoradiotherapy 60–66 Gy in 30-33 daily fractions in a maximum of seven weeks are defined as standard care in patients with LA-NSCLC **(7,9,80,83)**. The RTOG 7301 study was the first to establish 60 Gy in 30 daily fractions, for 6 weeks, as the standard radiotherapy dose-fractionation schedule for LA-NSCLC **(61)**.

2.4 Recommendations for completely resected stage II-III NSCLC without oncogenic drivers

- Recommendation 2.4.1: In patients with resected stage II-III NSCLC whose tumors have PD-L1 ≥1%, atezolizumab is recommended as adjuvant treatment following resection and platinum-based chemotherapy.

  In the Impower010 trial (n=882), that included patients with stage II-III NSCLC who had undergone surgery and adjuvant cisplatin-ba-

sed chemotherapy, those randomly assigned to 16 cycles of atezolizumab 1200mg q3w had better DFS relative to best supportive care (BSC) (median follow-up 33 months, median DFS 42 *vs.* 35 months; HR 0,79, 95% CI 0,64-0,96) **(39)**. Patients whose tumors had PD-L1 ≥1% (n=476) experienced a greater magnitude of benefit (not evaluable *vs.* 35 months; HR 0,66, 95% CI 0,50-0,88). Three years DFS rates in the intention to treat (ITT) analysis was 56 *vs.* 49%, favoring atezolizumab versus BSC, while among patients with PD-L1-positive tumors, these values were 60 *vs.* 48%, respectively. At 45,3 months of follow-up, the rates of death were similar in both arms in the ITT population 26% *vs.* 26%, n=882 (HR 0,95, 95% CI 0,74-1,24); 21 *vs.* 28%, in stage II to IIIA PD-L1 ≥1%group, n=476 (HR 0,71, 95% CI 0.49-1.03); and 14 vs. 28% percent in the stage II-IIIA PD-L1 TC ≥50% group, n=229 (HR 0,43, 95% CI 0,24-0,78). OS results remain immature and grade 3-4 events occurred in 22 percent receiving atezolizumab and 12% receiving BSC. At the clinical cut-off, grade 3-4 adverse events had been reported in 22% of patients receiving atezolizumab and 11,5% of patients receiving BSC **(107)**.

Subset analysis did not show clear benefits to adjuvant atezolizumab in patients who were never-smokers, those with EGFRm or ALK+ tumors, and those with tumor expression of PD-L1 <1%. However, due to the exploratory nature of the subgroup analyses and lack of formal testing, these data should be interpreted with caution.

- Recommendation 2.4.2: In patients with resected stage II-III NSCLC, irrespective of PD-L1 expression, pembrolizumab is recommended as adjuvant treatment following resection and platinum-based chemotherapy.

  In the PEARLS/KEYNOTE-091 trial (n=1177), patients with completely resected stage IB (T ≥4 cm) - IIIA (per the AJCC 7th edit staging system) of any histology or PD-L1 expression level, adjuvant pembrolizumab 200mg q3w for up to 18 cycles improved DFS relative to placebo in the overall group (53,6 vs. 42 months; HR 0,76, 95% CI 0,63-0,91), with a nonsignificant trend towards improvement in those with tumor PD-L1 ≥50% (NR vs. NR; HR 0,82). Adjuvant chemotherapy was to be considered for stage IB disease and was strongly recommended for stage II and IIIA disease **(73)**. At a median follow-up of 36 months, OS results were immature (18-month rate of 91,7 *vs.* 91,3%, respectively). Grade ≥3 adverse events occurred in 34 versus 26% with pembrolizumab and placebo, respectively, and adverse events led to treatment discontinuation in 20% of patients in pembrolizumab group.

  The optimal duration of adjuvant immunotherapy in resected NSCLC is unknown; furthermore, prolonged duration of therapy increases the chance of adverse events as well as the emergence of acquired resistance. Shorter duration of adjuvant therapy needs to be explored. It would be interesting to compare the outcome of patients who had early immunotherapy discontinuation due to adverse events in the two main adjuvant immunotherapy trials **(73,107,108)**.

  Several other phase III clinical trials of adjuvant PD-1/PD-L1 inhibitors in resectable stage IB-IIIA NSCLC are in progress, including BR.31 (NCT02273375), and ALCHEMIST (NCT02595944).

2.5 Recommendations for completely resected stage II-III NSCLC with oncogenic drivers

- Recommendation 2.5.1: Patients with resected stage II-III NSCLC with EGFR exon 19 deletion or exon 21 L858R mutation should be offered adjuvant osimertinib for three-year after platinum-based chemotherapy.

  The transmembrane EGFR is a well-known oncogenic driver gene in different neoplastic conditions **(109)**. EGFR mutations (EGFRm) occurs almost exclusively in Lung adenocarcinoma (LUAD); female patients, family cancer history, Asian ancestry, non-smokers, are

more prone to harbor EGFR mutations. Some mutations increase receptor expression, resulting in aberrations that decrease cell death, promote cell division and induce carcinogenesis **(110,111)**.

In patients with resectable LA-NSCLC EGFRm, primary surgery and adjuvant chemotherapy are cornerstones. However, recurrence and death remains high, with an estimated risk of mortality after five years of R0 surgery ranges between 35% (pT2bN0M0) and 53% (pT4N0M0) **(112)**. EGFR tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) revolutionized the standard of care (SoC) for patients with advanced NSCLC harboring Ex19del or L858R EGFR mutations **(113)**. Studies with remarkable differences (Phase II and III trials; EGFR-TKIs vs. chemotherapy; EGFR-TKIs vs. observation; 1 or 2 years of duration) have been conducted with 1st gen EGFR-TKIs as adjuvant therapy showing improved DFS but lack of apparent OS benefit **(111,114,115)**. Importantly, these trials have demonstrated the heterogeneity of the tumoral genomic landscape, with some genetic features (such TP53 mutations, RB1 alterations, and copy number gains of NKX2-1, CDK4, and MYC) predicting EGFR-TKIs benefit and others indicating chemotherapy advantage **(116)**.

Adjuvant treatment with osimertinib has revolutionized the management of early stage lung cancer showing benefit in DFS, adequate tolerance profile, maintaining quality of life and recently benefit in overall survival (OS) **(38)**.

The phase 3 ADAURA clinical trial reported that after surgery with or without adjuvant chemotherapy, patients with stage IB to IIIA NSCLC showed an 83% reduction in the risk of disease recurrence or death (HR 0,17; 99,06% CI 0,11- 0,26). The most significant benefit was observed in patients with more advanced stages of the disease; among patients with stage IIIA disease, the HR was 0,12 (95% CI 0,07-0,20). Recently, Tsuboi et al. reported long term results of the trial; among patients with stage II to IIIA disease, adjuvant osimertinib reduced the risk of death by 51% (HR 0,49, 95% CI 0,33-0,73; P=0,0004), with 85% of patients in the osimertinib arm surviving for 5 years compared with 73% of patients in the placebo arm. Similarly, osimertinib appears to alter the course of the disease, with radical reductions in distant recurrence, including CNS recurrence (2% *vs*. 11%) **(38)**.

It is premature to rule out any additional benefits of adjuvant chemotherapy. Further follow-up is essential, especially considering the higher risk of late relapse observed in comparison with EGFR wildtype tumors. Additionally, additional translational research is warranted to determine which mutational profiles benefit more from a specific strategy, such as osimertinib monotherapy, or a combination approach involving chemotherapy followed by osimertinib.

This investigation should consider the frequency of co-mutation in genes like TP53, MUC16, FAM104B, and KMT5A. Notably, some mutations, particularly TP53 and RB1, are associated with poor disease-free survival (DFS) independent of disease stage. Therefore, a more comprehensive understanding of mutational profiles will be crucial in optimizing treatment strategies for improved outcomes **(117)**.

- Recommendation 2.5.2: Patients with resected stage II-III ALK positive NSCLC should be offered adjuvant two-year alectinib

Adjuvant chemotherapy yields modest survival benefits in patients with early stage ALK+ NSCLC. Recently, the primary analysis of the phase III trial ALINA (ClinicalTrials.gov identifier: NCT03456076) was presented. This clinical trial compared adjuvant alectinib for 2 years versus platinum-based chemotherapy in ALK-positive stage IB (≥4 cm)-IIIA NSCLC after complete tumor resection; with a median follow-up of 27 months, a clinically significant DFS benefit was evident (NR vs. 41 months; HR 0,24, 95% CI 0,13-0,43; P <0,001). The DFS benefit was seen consistently

across all subgroups, and improvement in CNS-DFS was also observed (HR 0,22, 95%CI 0,08-0,58). These data mirror the results obtained in the primary analysis of the ADAURA study; OS data are still immature with only 2.3% events reported. Many aspects remain to be clarify including net OS impact and more consideration is needed before avoid adjuvant chemotherapy **(77)**.

Three different clinical trials are studying the role of alectinib in stage I-III NSCLC: The NAUTIKA (NCT04302025), ALNEO (NCT05015010), and HORIZON-01 (NCT05170204) trials will provide data regarding the usefulness of perioperative alectinib and after definitive chemoradiation.

- Recommendation 2.3.7: Immunotherapy after chemoradiotherapy for non-resectable locally advanced NSCLC is a standard of care irrespective of the PDL1 level.

  The immune responses constrain tumor growth and destroy cancer cells **(119)**. However, tumor cells develop immune escape mechanisms leading to immune suppression through several mechanisms, leading to many cellular processes including the expression of negative co-stimulatory molecules like PD-L1. By doing so, tumors can disrupt the normal immunity in favor of their progression **(120,121)**. PD-L1 is a transmembrane protein that may be expressed in hematopoietic and nonhematopoietic cells. The expression of this protein promotes down-regulation of the immune system leading to T-cell inflammatory activity suppression **(121,122)**. Currently, expression of PD-L1 by immunohistochemistry staining is being used as an important marker to choose specific therapy strategies.

  Immunotherapy is under development with a focus on blocking immune escape mechanisms, particularly by targeting PD-L1. This approach aims to reverse the blockade that inhibits the anti-tumor immune response **(79)**. It has been reported that overexpression of PD-L1 is associated with higher response and better outcomes to checkpoint inhibitors **(123,124)**. However, the PACIFIC trial reported a benefit in PFS in patients treated with durvalumab, a checkpoint inhibitor, irrespective of PD-L1 expression **(17)**. Additionally, durvalumab increased 2-year OS (66,3% *vs*. 55,6% with placebo, P=0,0025) and median PFS (17,2 *vs*. 5,6 months, HR for disease progression or death, 0,51, 95% CI: 0,41– 0,68) **(17)**. Therefore, many studies and some guidelines recommend durvalumab (anti-PD-L1) as a standard treatment after concurrent chemoradiotherapy in LA-NSCLC patients **(7,10,60)** **(Tabla 7)**.

3. Recommendations in Follow-up, prognosis, and biomarkers of LA-NSCLC

- Recommendation 3.1: Smoking cessation support is highly recommended. Patients should receive drug therapy when available, as well as supportive psychotherapies.

  Several guidelines recommend smoking cessation **(7,9,57,60)**. Smoking cessation in lung cancer patients is associated with numerous benefits, including immediate improvements in oxygenation, reduced blood pressure, enhanced circulation, and a strengthened immune response. Furthermore, patients may experience psychological benefits such as improved sleep and mood. Overall, these positive effects contribute to an enhanced quality of life for individuals undergoing smoking cessation **(125)**.

  Other benefits reported are decreasing the risk of synchronous multiple primary lung cancer tumors and second primary tumors **(126,127)**. Additionally, an increased survival time, reduced postoperative complications, and improved chemotherapy and radiotherapy response are also reported **(125)**.

Latin American context

Latin America and the Caribbean (LAC) represent 10% of the world's population, totaling 600 million inhabitants, with nearly two-thirds concentrated in Brazil, Mexico, Argentina, and Colombia **(2,43)**. It is crucial to emphasize the substantial

Recommendation	Level of evidence	Grade of recommendation
Concurrent chemoradiotherapy is the treatment of choice for unresectable stages IIIA and IIIB	I	A
If concurrent chemoradiotherapy is not possible due to comorbidities chemotherapy followed by radiotherapy is an alternative (selected populations)	I	B
Cisplatin based chemotherapy is highly recommended for concomitant chemoradiotherapy (if not possible, carboplatin should be considered)	I	A
For optima treatment, 2-4 cycles of concomitant chemotherapy sould be delivered with radiotherapy	I	A
For concurrent chemoradiotherapy 60-66 Gy in 30-33 daily fractions is recommended (the maxim treatment should not exceed 7 weeks)	I	A
Chemotherapy consolidation after chemoradiotherapy is not recommended	III	B
In sequential approaches radiotherapy over a short treatment time is recommended	I	A
Data for stage III EGFR favor using specific inhibitors (osimertinib) for patients with common mutations treated with chemoradiation. The information derived from studies with chemoradiation and immunotherapy rule out their use in this population.	I	A
Immunotherapy after chemoradiotherapy for non-resectable locally advanced NSCLC is a standard of care irrespective of the PDL1 level	I	A

Table 7. Treatment for stage III unresectable disease IIIA N2 bulky or multilevel IIIB.

disparities that exist among countries and between urban and rural populations within the region. The LAC population is characterized by a diverse mix of Native Americans, Europeans, and Africans, and these factors significantly impact accessibility to the diagnosis and management of various diseases, including lung cancer (LC) **(43)**. Noncommunicable diseases (NCDs) such as LC have shown a growing impact on health status globally, and LAC is no exception **(128)**. Approximately 60% of the LC burden is observed in low-middle-income countries **(129)**.

Latin America and the Caribbean (LAC) represent 10% of the world's population, totaling 600 million inhabitants, with nearly two-thirds concentrated in Brazil, Mexico, Argentina, and Colombia **(2,43)**. It is crucial to emphasize the substantial disparities that exist among countries and between urban and rural populations within the region. The LAC population is characterized by a diverse mix of Native Americans, Europeans, and Africans, and these factors significantly impact accessibility to the diagnosis and management of various diseases, including lung cancer (LC) **(43)**.

	Recommendation	Level of evidence	Grade of recommendation
	Patients treated with radical intent should be followed for treatment related complications and relpse or ocurrence of secondary primary tumor	III	A
	Clinical surveillance and CT-Scan after chemoradiotherapy or surgery should be performed every 3 to 6 months for two years and thereafter every 6 to 12 months for e more years. In patients with adenocarcinoma	III	B
	The execution of an annual brain MRI is recommended (especially for patients with mutations in EGFR, ALK and ROS1).	III	B
	The frequency of clinical visits should be every 3 to 6 months, depending on the patient's condition and the response after chemoradiation treatment. In the case of measurable residual disease, the execution of CT Scan is suggested more frequently (12 weeks). After the second year the clinical visits may be every 6 months	III	B
	Patients suitable for salvage therapy (major response after chemoradiotherapy with residual disease) should undergo a biopsy (whenever possible)	IV	C
	Smoking cessation support is highly recommended. Patients should receive drug therapy when available as well as supportive psychotherapies.	I	A

Table 8. Treatment, follow-up, and prognosis of LA-NSCLC.

NCDs such as LC have shown a growing impact on health status globally, and LAC is no exception **(128)**. Approximately 60% of the LC burden is observed in low-middle-income countries **(129)**. Given these characteristics, we have developed this guideline to tailor the diagnostic, treatment, and follow-up approaches for locally advanced non-small cell lung cancer (LA-NSCLC) to this heterogeneous context. Our recommendations are grounded in the best available evidence, with the aim of providing our patients with optimal care adapted to our specific regional context.

Conclusion

It is possible to develop a clinical practice guideline to treat LA-NSCLC in LATAM, adapted to our reality, tailored to our environment, and designed with the highest quality.

Disclosure

The authors' declaration of conflicts of interest is publicly available at www.asco.org.

References

1. *Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global Epidemiology of Lung Cancer. Ann Glob Health. 2019;85(1):8.*
2. *Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394–424.*

3. *Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. NonSmall Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. Mayo Clin Proc. 2019;94(8):1623–40.*

4. *Didkowska J, Wojciechowska U, Ma czuk M, Łobaszewski J. Lung cancer epidemiology: contemporary and future challenges worldwide. Ann Transl Med. 2016;4(8):150.*

5. *Gridelli C, Rossi A, Carbone DP, Guarize J, Karachaliou N, Mok T, et al. Non-small-cell lung cancer. Nat Rev Dis Primer. 2015;1:15009.*

6. *Zhu QG, Zhang SM, Ding XX, He B, Zhang HQ. Driver genes in non-small cell lung cancer: Characteristics, detection methods, and targeted therapies. Oncotarget. 2017;8(34):57680–92.*

7. *Jazieh AR, Zeitouni M, Alghamdi M, Alrujaib M, Lotfi S, Abu Daff S, et al. Management guidelines for stage III non-small cell lung cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 2021;157:103144.*

8. *Xing L, Wu G, Wang L, Li J, Wang J, Yuan Z, et al. Erlotinib Versus Etoposide/Cisplatin With Radiation Therapy in Unresectable Stage III Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive NonSmall Cell Lung Cancer: A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 2 Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2021;109(5):1349–58.*

9. *Eberhardt WEE, De Ruysscher 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(8):1573–88.*

10. *Paz-Ares L, AstraZeneca UK Limited. Foreword to "The current status and future perspectives on the management of stage III NSCLC: a focus on unresectable cancer treatment paradigms." Br J Cancer.2020;123(Suppl 1):1–2.*

11. *Shi W, Zhang W, Sun H, Shao Y. Sleeve lobectomy versus pneumonectomy for non-small cell lung cancer: a meta-analysis. World J Surg Oncol. 2012;10:265.*

12. *Vansteenkiste J, De Ruysscher D, Eberhardt WEE, Lim E, Senan S, Felip E, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013;24 Suppl 6:vi89-98.*

13. *De Ruysscher D, Faivre-Finn C, Nestle U, Hurkmans CW, Le Péchoux C, Price A, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer recommendations for planning and delivery of high-dose, high-precision radiotherapy for lung cancer. J Clin Oncol. 2010;28(36):5301–10.*

14. *de Castro G, Souza FH, Lima J, Bernardi LP, Teixeira CHA, Prado GF, et al. Does Multidisciplinary Team Management Improve Clinical Outcomes in NSCLC? A Systematic Review With Meta-Analysis. JTO Clin Res Rep. 2023;4(12):100580.*

15. *Guirado M, Sanchez-Hernandez A, Pijuan L, Teixido C, Gómez-Caamaño A, Cilleruelo-Ramos Á. Quality indicators and excellence requirements for a multidisciplinary lung cancer tumor board by the Spanish Lung Cancer Group. Clin Transl Oncol. 2022;24(3):446–59.*

16. *Mountzios G, Remon J, Hendriks LEL, GarcíaCampelo R, Rolfo C, Van Schil P, et al. Immunecheckpoint inhibition for resectable non-small-cell lung cancer - opportunities and challenges. Nat Rev Clin Oncol. 2023;20(10):664–77.*

17. *Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017;377(20):1919–29.*

18. *Cheng M, Jolly S, Quarshie WO, Kapadia N, Vigneau FD, Kong FMS. Modern Radiation Further Improves Survival in Non-Small Cell Lung Cancer: An Analysis of 288,670 Patients. J Cancer. 2019;10(1):168–77.*

19. *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.*

20. *Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, Kim AW, Michaud GC, Balekian AA, et al. Treatment of stage III nonsmall 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):e314S-e340S.*

21. *Dingemans AM, Remon J, Hendriks L, Edwards J, Faivre-Finn C, Reguart N, et al. OA06.05 Consensual Definition of Stage III NSCLC Resectability: EORTCLung Cancer Group Initiative with Other Scientific Societies. J Thorac Oncol. 2023;18:S57–8.*

22. *Movsas B, Scott C, Sause W, Byhardt R, Komaki R, Cox J, et al. The benefit of treatment intensification is age and histology-dependent in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a quality-adjusted survival analysis of radiation therapy oncology group (RTOG) chemoradiation studies. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999;45(5):1143–9.*

23. *Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP, Varela G, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). Eur Respir J. 2009;34(1):17–41.*

24. *Gaspar LE, Chansky K, Albain KS, Vallieres E, Rusch V, Crowley JJ, et al. Time from treatment to subsequent diagnosis of brain metastases in stage III non-small-cell lung cancer: a retrospective review by the Southwest Oncology Group. J Clin Oncol. 2005;23(13):2955–61.*

25. *De Leyn P, Vansteenkiste J, Lievens Y, Van Raemdonck D, Nafteux P, Decker G, et al. Survival after trimodality treatment for superior sulcus and central T4 non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. 2009;4(1):62–8.*

26. *Decaluwé H, De Leyn P, Vansteenkiste J, Dooms C, Van Raemdonck D, Nafteux P, et al. Surgical multimodality treatment for baseline resectable stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. Degree of mediastinal lymph node involvement and impact on survival . Eur J Cardiothorac Surg [Internet]. 2009 Sep [Consultado 2021 Apr 19];36(3):433–9. Disponible en: https://academic.oup.com/ejcts/article-lookup/doi/10.1016/j.ejcts.2009.04.013*

27. *Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H, Stevens CW, American College of Chest Physicians. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007;132(3 Suppl):243S-265S.*

28. *Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, Ruffie P, Martin M, Tarayre M, et al. Radiotherapy alone versus combined hemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. J Natl Cancer Inst. 1991;83(6):417–23.*

29. *Terakedis B, Sause W. Radiation Dose Escalation in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. Front Oncol. 2011;1:47.*

30. *Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, Eaton WL, Green MR. Improved survival in stage III nonsmall-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. J Natl Cancer Inst. 1996;88(17):1210–5.*

31. *Johnson DH. Combined-modality therapy for unresectable, stage III non-small-cell lung cancer--caveat emptor or caveat venditor? J Natl Cancer Inst. 1996;88(17):1175–7.*

32. *Fournel P, Robinet G, Thomas P, Souquet PJ, Léna H, Vergnenégre A, et al. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-SaintEtienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Français de Pneumo-Cancérologie NPC 95-01 Study. J Clin Oncol. 2005;23(25):5910–7.*

33. *Curran WJ, Paulus R, Langer CJ, Komaki R, Lee JS, Hauser S, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. J Natl Cancer Inst. 2011;103(19):1452–60.*

34. *Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. Lancet Oncol. 2015;16(2):187–99.*

35. *Kang DW, Park SK, Yu YL, Lee Y, Lee DH, Kang S. Effectiveness of next-generation sequencing for patients with advanced non-small-cell lung cancer: a population-based registry study. ESMO Open. 2024;9(1):102200.*

36. *Aggarwal C, West HJ. Molecular Marker Testing in Curable Non-Small Cell Lung Cancer-Practice Necessarily Precedes Data. JAMA Oncol. 2023;9(6):758–60.*

37. *Wu YL, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated NonSmall-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2020;383(18):1711–23.*

38. *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):137–47.*

39. *Felip E, Altorki N, Zhou C, Cs szi T, Vynnychenko I, Goloborodko O, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IBIIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet Lond Engl. 2021;398(10308):1344–57.*

40. *GBD 2019 Adolescent Young Adult Cancer Collaborators. The global burden of adolescent and young adult cancer in 2019: a systematic análisis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet Oncol. 2022;23(1):27–52.*

41. *Goss PE, Lee BL, Badovinac-Crnjevic T, StrasserWeippl K, Chavarri-Guerra Y, St Louis J, et al. Planning cancer control in Latin America and the Caribbean. Lancet Oncol. 2013;14(5):391–436.*

42. *Vázquez Rosas T, Cazap E, Delgado L, Ismael J, Bejarano S, Castro C, et al. Social Distancing and Economic Crisis During COVID-19 Pandemic Reduced Cancer Control in Latin America and Will Result in Increased Late-Stage Diagnoses and Expense. JCO Glob Oncol. 2021;7:694–703.*

43. *Raez LE, Cardona AF, Santos ES, Catoe H, Rolfo C, Lopes G, et al. The burden of lung cancer in LatinAmerica and challenges in the access to genomic profiling, immunotherapy and targeted treatments. Lung Cancer Amst Neth. 2018;119:7–13.*

44. *Manterola C, Asenjo-Lobos C, Otzen T. [Hierarchy of evidence: levels of evidence and grades of recommendation from current use]. Rev Chil Infectologia Organo Of Soc Chil Infectologia. 2014;31(6):705–18.*

45. *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 Cancer Netw JNCCN. 2023;21(4):340–50.*

46. *Koyi H, Johansson L, From J, Nyrén S. Biopsy testing in an inoperable, non-small cell lung cancer population-a retrospective, real-life study in Sweden. J Thorac Dis. 2015;7(12):2226–33.*

47. *Koukis I, Gkiozos I, Ntanos I, Kainis E, Syrigos KN. Clinical and surgical-pathological staging in early non-small cell lung cancer. Oncol Rev. 2013;7(1):e7.*

48. *Jin G, Wang X, Xu C, Sun J, Yuan Z, Wang J, et al. Disparities in survival following surgery among patients with different histological types of N2-III nonsmall cell lung cancer: a Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) database analysis. Ann Transl Med. 2020;8(20):1288–1288.*

49. *van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, van den Bergh JHAM, Schreurs AJM, Stallaert RALM, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. Lancet. 2002;359(9315):1388–93.*

50. *Herder GJM, Kramer H, Hoekstra OS, Smit EF, Pruim J, van Tinteren H, et al. Traditional versus up-front [18F] fluorodeoxyglucose-positron emission tomography staging of non-small-cell lung cancer: a Dutch cooperative randomized study. J Clin Oncol. 2006;24(12):1800–6.*

51. *Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, Maclean CC, Demas AN, Shigemitsu H, et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with nonsmall-cell lung cancer: a meta-analysis. Ann Intern Med. 2003;139(11):879–92.*

52. *Kong FM, Ten Haken RK, Schipper M, Frey KA, Hayman J, Gross M, et al. Effect of Midtreatment PET/CT-Adapted Radiation Therapy With Concurrent Chemotherapy in Patients With Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 2 Clinical Trial. JAMA Oncol. 2017;3(10):1358–65.*

53. *Storey CL, Hanna GG, Greystoke A, AstraZeneca UK Limited. Practical implications to contemplate when considering radical therapy for stage III non-small-cell lung cancer. Br J Cancer. 2020;123(Suppl 1):28–35.*

54. *Annema JT, van Meerbeeck JP, Rintoul RC, Dooms C, Deschepper E, Dekkers OM, et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. JAMA. 2010;304(20):2245–52.*

55. *Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, et al. [Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer]. Pneumol Stuttg Ger. 2010;64 Suppl 2:e1-164.*

56. *Verma V, Lin SH. Optimizing current standard of care therapy for stage III non-small cell lung cancer. Transl Lung Cancer Res. 2020;9(5):2033–9.*

57. *Rintoul RC, Skwarski KM, Murchison JT, Wallace WA, Walker WS, Penman ID. Endobronchial and endoscopic ultrasound-guided real-time fine-needle aspiration for mediastinal staging. Eur Respir J. 2005;25(3):416–21.*

58. *Eberhardt WEE, Pöttgen C, Gauler TC, Friedel G, Veit S, Heinrich V, et al. Phase III Study of Surgery Versus Definitive Concurrent Chemoradiotherapy Boost in Patients With Resectable Stage IIIA(N2) and Selected IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer After Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy (ESPATUE). J Clin Oncol. 2015;33(35):4194–201.*

59. *Navani N, Spiro SG, Janes SM. Mediastinal staging of NSCLC with endoscopic and endobronchial ultrasound. Nat Rev Clin Oncol. 2009;6(5):278–86.*

60. *Evison M, AstraZeneca UK Limited. The current treatment landscape in the UK for stage III NSCLC. Br J Cancer. 2020;123(Suppl 1):3–9.*

61. *Conibear J, AstraZeneca UK Limited. Rationale for concurrent chemoradiotherapy for patients with stage III non-small-cell lung cancer. Br J Cancer. 2020;123(Suppl 1):10–7.*

62. *Chen Y, Peng X, Zhou Y, Xia K, Zhuang W. Comparing the benefits of chemoradiotherapy and chemotherapy for resectable stage III A/N2 non-small cell lung cancer: a meta-analysis. World J Surg Oncol. 2018;16(1):8.*

63. *Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, Crowley J, Hazuka M, Winton T, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). J Clin Oncol. 2007;25(3):313–8.*

64. *NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. Lancet Lond Engl. 2014;383(9928):1561–71.*

65. *Yang H, Yao F, Zhao Y, Zhao H. Clinical outcomes of surgery after induction treatment in patients with pathologically proven N2-positive stage III non-small cell lung cancer. J Thorac Dis. 2015;7(9):1616–23.*

66. *Pless M, Stupp R, Ris HB, Stahel RA, Weder W, Thierstein S, et al. Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a pase 3 randomised trial. Lancet Lond Engl. 2015;386(9998):1049–56.*

67. *Guo SX, Jian Y, Chen YL, Cai Y, Zhang QY, Tou FF. Neoadjuvant Chemoradiotherapy vesus Chemotherapy alone Followed by Surgery for Resectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: a Meta-Analysis. Sci Rep. 2016;6:34388.*

68. *Vokes EE, Herndon JE, Kelley MJ, Cicchetti MG, Ramnath N, Neill H, et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol. 2007;25(13):1698–704.*

69. *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.*

70. *84O - Neoadjuvant nivolumab (N)+platinum-doublet chemotherapy (C) for resectable NSCLC: 3-y update from CheckMate 816 [Internet]. [consultado 2024 Ene 26]. Disponible en: https://cslide.ctimeetingtech.com/play/9L2402j038S*

71. *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.*

72. *Spicer JD, Gao S, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee SH, et al. LBA56 Overall survival in the KEYNOTE-671 study of perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer (NSCLC). Ann Oncol. 2023;34:S1297–8.*

73. *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):1274–86.*

74. *Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, Taube JM, Galffy G, Hochmair M, et al. Perioperative Durvalumab for Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2023;389(18):1672–84.*

75. *Lu S, Zhang W, Wu L, Wang W, Zhang P, Neotorch Investigators, et al. Perioperative Toripalimab Plus Chemotherapy for Patients With Resectable NonSmall Cell Lung Cancer: The Neotorch Randomized Clinical Trial. JAMA. 2024;331(3):201–11.*

76. *LBA1 - CheckMate 77T: Phase III study comparing neoadjuvant nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) vs neoadjuvant placebo plus chemo followed by surgery and adjuvant NIVO or placebo for previously untreated, resectable stage II–IIIb NSCLC [Internet]. [consultado 2024 Ene 26]. Disponible en: https://cslide.ctimeetingtech.com/play/aL2403eG03aR*

77. *Invited Discussant LBA1 and LBA2 [Internet]. [consultado 2024 Ene 26]. Disponible en: https://cslide.ctimeetingtech.com/play/aL2403sx03aR*

78. *Pöttgen C, Eberhardt W, Stamatis G, Stuschke M. Definitive radiochemotherapy versus surgery within multimodality treatment in stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) - a cumulative meta-analysis of the randomized evidence. Oncotarget. 2017;8(25):41670–8.*

79. *Li S, Chu X, Ye L, Ni J, Zhu Z. A narrative review of synergistic drug administration in unresectable locally advanced non-small cell lung cancer: current landscape and future prospects in the era of immunotherapy. Transl Lung Cancer Res. 2020;9(5):2082–96.*

80. *Faivre-Finn C, Spigel DR, Senan S, Langer C, Perez BA, Özgüroglu M, et al. Impact of prior chemoradiotherapy-related variables on outcomes with durvalumab in unresectable Stage III NSCLC (PACIFIC). Lung Cancer Amst Neth. 2021;151:30–8.*

81. *Gilligan D, Nicolson M, Smith I, Groen H, Dalesio O, Goldstraw P, et al. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. Lancet. 2007;369(9577):1929–37.*

82. *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):3552–9.*

83. *Roach MC, Bradley JD, Robinson CG. Optimizing radiation dose and fractionation for the definitive treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. J Thorac Dis. 2018;10(Suppl 21):S2465–73.*

84. *Bradley JD, Bae K, Graham MV, Byhardt R, Govindan R, Fowler J, et al. Primary analysis of the phase II component of a phase I/II dose intensification study using three-dimensional conformal radiation therapy and concurrent chemotherapy for patients with inoperable non-small-cell lung cancer: RTOG 0117. J Clin Oncol. 2010;28(14):2475–80.*

85. *Rosenman JG, Halle JS, Socinski MA, Deschesne K, Moore DT, Johnson H, et al. High-dose conformal radiotherapy for treatment of stage IIIA/IIIB non-small-cell lung cancer: technical issues and results of a phase I/II trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002;54(2):348–56.*

86. *Goodman KA. Quality assurance for radiotherapy: a priority for clinical trials. J Natl Cancer Inst. 2013;105(6):376–7.*

87. *Ohri N, Shen X, Dicker AP, Doyle LA, Harrison AS, Showalter TN. Radiotherapy protocol deviations and clinical outcomes: a meta-analysis of cooperative group clinical trials. J Natl Cancer Inst. 2013;105(6):387–93.*

88. *Al Feghali KA, Ballout RA, Khamis AM, Akl EA, Geara FB. Prophylactic Cranial Irradiation in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Front Oncol. 2018;8:115.*

89. *Salama JK, Vokes EE. New radiotherapy and chemoradiotherapy approaches for non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2013;31(8):1029–38.*

90. *Kepka L, Socha J. PET-CT use and the occurrence of elective nodal failure in involved field radiotherapy for non-small cell lung cancer: A systematic review. Radiother Oncol. 2015;115(2):151–6.*

91. *Belderbos JSA, Kepka L, Spring Kong FM, Martel MK, Videtic GMM, Jeremic B. Report from the International Atomic Energy Agency (IAEA) consultants' meeting on elective nodal irradiation in lung cancer: non-small-Cell lung cancer (NSCLC). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;72(2):335–42.*

92. Varela G, Thomas PA. Surgical management of advanced non-small cell lung cancer. J Thorac Dis. 2014;6 Suppl 2(Suppl 2):S217-223.

93. *Detterbeck FC, Lewis SZ, Diekemper R, AddrizzoHarris D, Alberts WM. Executive Summary: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013;143(5 Suppl):7S-37S.*

94. *Voltolini L, Gonfiotti A, Viggiano D, Borgianni S, Farronato A, Bongiolatti S. Extended sleevelobectomy for centrally located locally advanced non-small cell lung cancer is a feasible approach to avoid pneumonectomy. J Thorac Dis. 2020;12(8):4090–8.*

95. *Hong TH, Cho JH, Shin S, Kim HK, Choi YS, Zo JI, et al. Extended sleeve lobectomy for centrally located non-small-cell lung cancer: a 20-year single-centre experience. Eur J Cardio-Thorac Surg. 2018;54(1):142–8.*

96. *Verhagen AF, Schoenmakers MCJ, Barendregt W, Smit H, van Boven WJ, Looijen M, et al. Completeness of lung cancer surgery: is mediastinal dissection common practice? Eur J Cardio-Thorac Surg. 2012;41(4):834–8.*

97. *Zhang GQ, Han F, Gao SL, A DL, Pang ZL. [Two patterns of mediastinal lymph node resection for non-small cell lung cancer of stage IIIA: survival analysis of 219 cases]. Ai Zheng Aizheng Chin J Cancer. 2007;26(5):519–23.*

98. *Blanco R, Maestu I, de la Torre MG, Cassinello A, Nuñez I. A review of the management of elderly patients with non-small-cell lung cancer. Ann Oncol. 2015;26(3):451–63.*

99. *Huber RM, De Ruysscher D, Hoffmann H, Reu S, Tufman A. Interdisciplinary multimodality management of stage III nonsmall cell lung cancer. Eur Respir Rev. 2019;28(152):190024.*

100. *Costa GJ, Ferreira CG, Thuler LCS. Concurrent chemoradiotherapy for stage III non-small cell lung cancer: correct clinical management as the basis to move beyond. Ann Transl Med. 2018;6(Suppl 1):S65.*

101. *Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2010;28(13):2181–90.*

102. *Reymen B, van Baardwijk A, Wanders R, Borger J, Dingemans AMC, Bootsma G, et al. Long-term survival of stage T4N0-1 and single station IIIA-N2 NSCLC patients treated with definitive chemoradiotherapy using individualised isotoxic accelerated radiotherapy (INDAR). Radiother Oncol. 2014;110(3):482–7.*

103. *Reboul FL. Radiotherapy and chemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer: preclinical and early clinical data. Hematol Oncol Clin North Am. 2004;18(1):41–53.*

104. *Groen HJM, van der Leest AHW, Fokkema E, Timmer PR, Nossent GD, Smit WJGM, et al. Continuously infused carboplatin used as radiosensitizer in locally unresectable non-small-cell lung cancer: a multicenter phase III study. Ann Oncol. 2004;15(3):427–32.*

105. *Clamon G, Herndon J, Cooper R, Chang AY, Rosenman J, Green MR. Radiosensitization with carboplatin for patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B and the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol. 1999;17(1):4–11.*

106. *Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, McGarry R, Arseneau J, Ansari R, et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. J Clin Oncol. 2008;26(35):5755–60.*

107. *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 (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase III trial. Ann Oncol. 2023;34(10):907–19.*

108. *Ganguly S, Gogia A. Pembrolizumab as adjuvant therapy in non-small-cell lung cancer. Lancet Oncol. 2022;23(12):e528.*

109. *Oda K, Matsuoka Y, Funahashi A, Kitano H. A comprehensive pathway map of epidermal growth factor receptor signaling. Mol Syst Biol. 2005;1:2005.0010.*

110. *Bethune G, Bethune D, Ridgway N, Xu Z. Epidermal growth factor receptor (EGFR) in lung cancer: an overview and update. J Thorac Dis. 2010;2(1):48–51.*

111. *Zhang YL, Yuan JQ, Wang KF, Fu XH, Han XR, Threapleton D, et al. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2016;7(48):78985–93.*

112. *Rami-Porta R, Asamura H, Travis WD, Rusch VW. Lung cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017;67(2):138–55.*

113. *Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced NonSmall-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018;378(2):113–25.*

114. *Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WEE, O'Brien MER, Spigel DR, Crinò L, et al. Adjuvant Erlotinib Versus Placebo in Patients With Stage IB-IIIA NonSmall-Cell Lung Cancer (RADIANT): A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. J Clin Oncol. 2015;33(34):4007–14.*

115. *He J, Su C, Liang W, Xu S, Wu L, Fu X, et al. Icotinib versus chemotherapy as adjuvant treatment for stage II-IIIA EGFR-mutant non-small-cell lung cancer (EVIDENCE): a randomised, open-label, pase 3 trial. Lancet Respir Med. 2021;9(9):1021–9.*

116. *Liu SY, Bao H, Wang Q, Mao WM, Chen Y, Tong X, et al. Genomic signatures define three subtypes of EGFR-mutant stage II-III non-small-cell lung cancer with distinct adjuvant therapy outcomes. Nat Commun. 2021;12(1):6450.*

117. *Herbst RS, Wu YL, John T, Grohe C, Majem M, Wang J, et al. Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial. J Clin Oncol. 2023;41(10):1830–40.*

118. *LBA2 - ALINA: Efficacy and safety of adjuvant alectinib versus chemotherapy in patients with early-stage ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC) [Internet]. [consultado 2024 Ene 27]. Disponible en: https://cslide.ctimeetingtech.com/play/8L240BM03aR*

119. *Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer Immunoediting: Integrating Immunity's Roles in Cancer Suppression and Promotion. Science [Internet]. 2011 Mar 25 [consultado 2021 May 5];331(6024):1565–70. Disponible en: https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.1203486*

120. *McGranahan N, Furness AJS, Rosenthal R, Ramskov S, Lyngaa R, Saini SK, et al. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade. Science. 2016;351(6280):1463–9.*

121. *Teixidó C, Vilariño N, Reyes R, Reguart N. PD-L1 expression testing in non-small cell lung cancer. Ther Adv Med Oncol. 2018;10:1758835918763493.*

122. *Sharpe AH, Wherry EJ, Ahmed R, Freeman GJ. The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection. Nat Immunol. 2007;8(3):239–45.*

123. *Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2015;372(21):2018–28.*

124. *Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell NonSmall-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015;373(2):123–35.*

125. *Cataldo JK, Dubey S, Prochaska JJ. Smoking cessation: an integral part of lung cancer treatment. Oncology. 2010;78(5–6):289–301.*

126. *Tucker MA, Murray N, Shaw EG, Ettinger DS, Mabry M, Huber MH, et al. Second primary cancers related to smoking and treatment of small-cell lung cancer. Lung Cancer Working Cadre. J Natl Cancer Inst. 1997;89(23):1782–8.*

127. *Trousse D, Barlesi F, Loundou A, Tasei AM, Doddoli C, Giudicelli R, et al. Synchronous multiple primary lung cancer: an increasing clinical occurrence requiring multidisciplinary management. J Thorac Cardiovasc Surg. 2007;133(5):1193–200.*

128. *Terzic A, Waldman S. Chronic diseases: the emerging pandemic. Clin Transl Sci. 2011;4(3):225–6.*

129. *Youlden DR, Cramb SM, Baade PD. The International Epidemiology of Lung Cancer: geographical distribution and secular trends. J Thorac Oncol. 2008;3(8):819–31.*

CASOS CLÍNICOS

Glioblastoma with leptomeningeal dissemination, symptomatic intramedullary extension, and bone marrow metastases

Glioblastoma con diseminación leptomeníngea, extensión intramedular sintomática y metástasis en la médula ósea

Javier Jacobo[1], Jorge Aristizabal[1], Nicolle Wagner-Gutiérrez[2], Alejandro Ruiz-Patino[3], Carlos Emilio Restrepo[4], Diego Pineda[5], Iván Bobadilla[6], Julieth Montaño[1], Oscar Arrieta[7], Andrés Felipe Cardona[1,8]

1. Neuro-oncology Functional Unit, Luis Carlos Sarmiento Angulo Cancer Treatment and Research Center – CTIC, Bogotá, Colombia
2. Faculty of Medicine, Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia
3. Foundation for Clinical and Applied Cancer Research – FICMAC, Bogotá, Colombia
4. Neurosurgery Department, The University of Texas Health Science Center at Houston (UTHealth), Houston, Texas, United States
5. Neuroradiology section, Neuro-oncology Functional Unit, Luis Carlos Sarmiento Angulo Cancer Treatment and Research Center – CTIC, Bogotá, Colombia
6. Raditherapy Unit, Luis Carlos Sarmiento Angulo Cancer Treatment and Research Center – CTIC, Bogotá, Colombia
7. Thoracic Oncology Unit, National Cancer Institute (INCan), México City, México
8. Institute of Research, Science and Education, Luis Carlos Sarmiento Angulo Cancer Treatment and Research Center – CTIC, Bogotá, Colombia

Abstract

Glioblastoma (GB) is the most common primary Central Nervous System (CNS) tumor and the most malignant of the glial neoplasm; despite its aggressive behavior, metastases are rarely seen. The most common form of metastasis is leptomeningeal dissemination, which can be present in almost 15-35% of the patients, though symptomatic spinal cord invasion is far less common (1.6%), and extra neural metastases are an atypical event (0.2-3%). Here, we present the case of a 36-year-old patient with primary GB who developed leptomeningeal dissemination, intramedullary extension, and multiple extra neural metastases, including bone marrow, vertebra, skull, and liver, without primary site recurrence.

Keywords: Glioblastoma; Leptomeningeal Disease; Spinal Cord Metastases; Extracranial Metastases.

Recibido:
Enero 15, 2024

Aceptado:
Enero 18, 2024

Correspondencia:
acardona@fctic.org

DOI: 10.56050/01205498.2387

Resumen

El glioblastoma (GB) es el tumor primario más común del sistema nervioso central (SNC) y el más agresivo de las neoplasias gliales; a pesar de su comportamiento, rara vez se observan metástasis. La forma más común de compromiso a distancia es la diseminación leptomeníngea, que puede estar presente en el 15-35% de los pacientes, aunque la invasión sintomática de la médula espinal es mucho menos común (1,6%) y las metástasis extra neurales son un evento atípico (0,2-3%). Se presenta el caso de un paciente de 36 años con GB primario que desarrolló diseminación leptomeníngea, extensión intramedular y múltiples metástasis extra neurales, incluyendo médula ósea, diversas vértebras, el cráneo e hígado, sin aparente recurrencia en el sitio primario.

Palabras clave: Glioblastoma; Enfermedad Leptomeníngea; Metástasis en la Médula Espinal; Metástasis Extracraneales.

Introduction

Glioblastoma (GB) is the most common primary tumor of the central nervous system in adulthood; its incidence is estimated to be 3-4 cases per 100.000 persons a year **(1)**. At presentation, patients are usually around the fifth and eighth decades of life, and most cases correspond to a GB, with fewer cases of IDH-mutated GB occurring, especially in younger patients **(2)**. As a result, the incidence of GB, increases after the age of 40 and peaks in adults aged 75 to 84 years **(3)**. The prognosis is unfavorable, with clinical trial data indicating a median progression-free survival (PFS) ranging from 5 to 7.5 months and a median overall survival (OS) from diagnosis ranging from 12.1 to 16.0 months **(4)**. Nevertheless, this varies depending on many known factors such as age, preoperative functional status (Karnofsky Performance Scale), the extent of surgical resection, and several molecular patterns such as positive MGMT methylation, IDH1/2, EGFRvIII, and BRAF mutations, gene fusions (NTRK and FGFR), EGFR amplification and gene expression profiling including proneural versus mesenchymal subclass **(5)**.

First-line therapy for GB is surgery followed by radiation and the alkylating chemotherapeutic agent temozolomide **(3)**. New treatments such as combining temozolomide and antiangiogenics (bevacizumab), Tumor Treating Fields (TTFields), regorafenib, oncolytic viruses, adoptive cell therapy, CART cells, and the intraoperative use of carmustine (BCNU) wafers have improved these patients' management and increased their life expectancy **(6)**. In patients diagnosed with GB, adding temozolomide to radiotherapy has enhanced survival compared to radiotherapy alone, as evidenced by improved 2-year and 5-year survival rates **(3)**.

Despite its aggressive behavior given by its high local recurrence along with the ability to be spared through white matter tracts (corpus callosum, anterior commissure, optic radiations, and fornix) or cerebrospinal fluid (CSF), the presence of spinal cord and extracranial metastasis are considered to be an exceptional event **(7)**; nonetheless, more and more case reports have shown that this situation is more common than we previous think **(8)**, perhaps resultant from new therapies and new technologies that allow us to have better management

of this patients and detect progression sooner and easier than before. The authors present a case of a 36-year-old man with GB who developed leptomeningeal dissemination, spinal cord infiltration, and extra neural metastases, including bone marrow.

Case report

A 36-year-old right-handed white male presented with a 2-week history of headaches that gradually worsened, accompanied by a tonic-clonic seizure episode. A brain MRI with gadolinium revealed an enhanced left frontal lesion, composed of a big cystic (7,5 cm in diameter) and small nodular components (2 cm in diameter), that produce an important mass effect with middle line shift. In September 2010, he underwent left temporal craniotomy with an essential total surgical resection of the lesion; the pathologic diagnosis was consistent with GB, and two weeks later, Stupp protocol began with combined Temozolamide and radiotherapy, followed by Temozolamide 150 mg/m2 for five days every 28 days for the first cycle, then increased to 200 mg/m2 and 300 mg/m2 in the subsequent two cycles, respectively. In February 2011, bevacizumab was added to the regimen until July 2011, when it was discontinued because of the presence of leucopenia. In August 2011, the patient complaint of thoracic and dorsal pain associated with multiple falls; in September 2011, a new brain and spinal MRI were obtained, showing leptomeningeal dissemination associated with numerous subependymal lesions, a 3rd and 4th ventricle mass, spinal cord infiltration (especially at the lower cervical and upper thoracic level) and multiple vertebrae metastases, a pathologic fracture was also identified at T5-T6 level. At that moment, the family decided to stop any further treatment and give him homeopathic management. One month later patient attended our institution complaining of 15-day history of function class decline (KPS 60), with lower limb weakness, need for walking assistance, urinary incontinence, and 2-day drowsiness. At physical examination, he had 2/5 paraparesis with bilateral neutral plantar reflex, a sensitive level at T4, and urinary incontinence. Also, there was a tenderness at the cervical and higher dorsal spine at palpation. On admission, a new brain MRI was taken showing multiple subependymal lesions in the lateral, third, and fourth ventricles, with partial obstruction of CSF flow in the fourth ventricle; no evidence of hydrocephalus was found, but two more small bulbomedulary lesions were also identified conclusive of leptomeningeal dissemination (**Figure 1**). The spine MRI revealed multiple vertebral body metastases associated with a pathologic fracture at T5-T6 without major changes compared with the previous one; interestingly, a T3-T4 intramedullary spinal cord lesion was seen underlining the neurological exam findings (**Figure 2**). Blood tests were unremarkable except for a low platelet count of 63.000 per microliter (normal range: 150– 400 K/µl) consistent with thrombocytopenia that worsened the following days up to 20.000 per microliter. An extension workup was made with a double contrast thoracic and abdominal CT scan that shows multiple liver metastases and a SPECT that shows a parietal and iliac bone infiltration besides the known vertebrae lesions (**Figure 3**). A CT-guided biopsy was made at the pathological fracture level (T5-T6), and the pathology report was conclusive with a malignant lesion with positive GFAP compatible with glial origin. A bone marrow aspiration was performed consistent with tumor infiltration and leurcoeritroblastic reaction in the peripheral blood smear (**Figure 4**). The patient presents with progressive neurologic decline, paraplegia, and urinary and fecal incontinence; one week after admission, the patient expired.

Discussion

Extraneural metastases from GB – bone marrow

In 1926, based on their pathology studies, Baily and Cushing stated that gliomas never metastases outside de neural axis **(9)**, however only 2 years late, the first case in medical literature of a extracranial GB metastases was described by Davis in 1928 **(10)** and three years later Cairns and Russell reported the capacity of GB to disseminated trough CSF and affect the spinal cord **(11)**. Following that, an

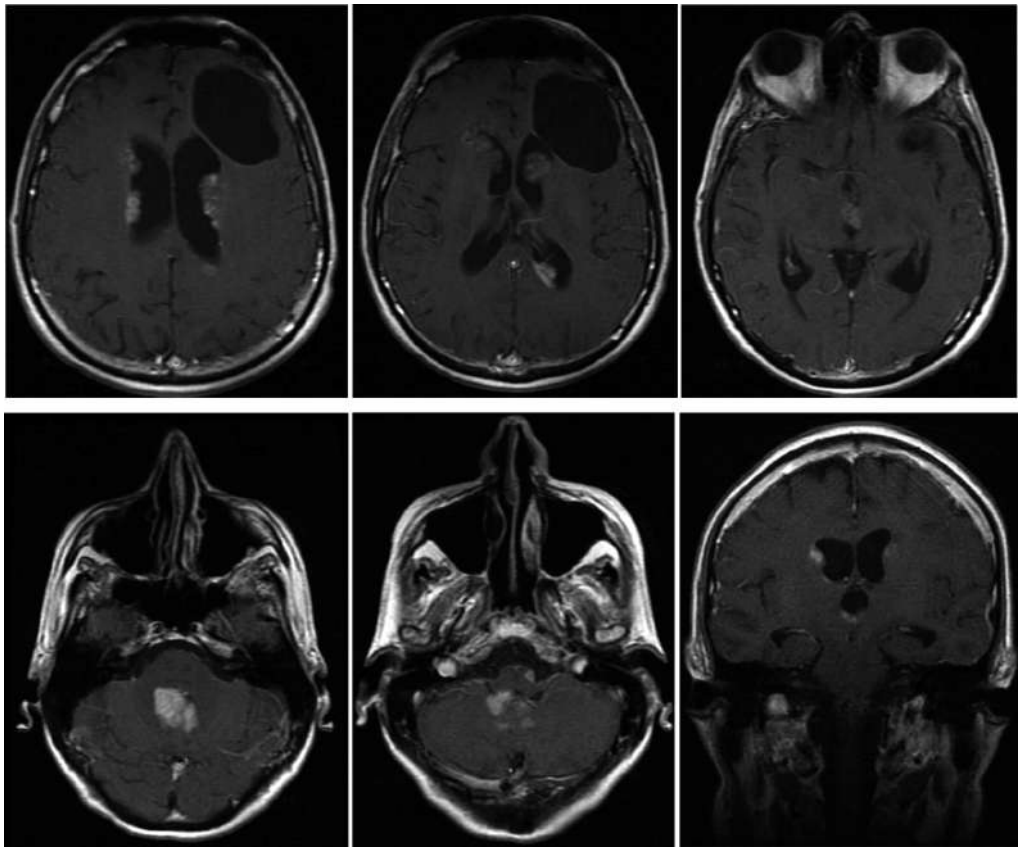


Figure 1. Leptomeningeal dissemination within the ventricular system. Axial postcontrast SE T1- Weighted MRI showing a big cystic left frontal cavity in the site of the primary lesion with adjacent subependymal nodular lesions in lateral ventricles. III and IV ventricle lesions and left bulbar lesion. Coronal postcontrast SE T1- Weighted MRI showing lesions in lateral and III ventricle.

increasing number of case reports have been published, revealing an infrequent but now widely recognized behavior of intracranial gliomas **(12-14)**. In a radiologic follow-up study involving 67 patients with GB, Ferreira *et al*. discovered that GB metastases can occur in as high as 22% of cases, Leptomeningeal dissemination was the most common (10%), followed by drop metastases (9%), with extra neural metastases found in only 2 patients (3%) **(8)**. Literature can be quite inconsistent and confusing with the actual total number of reported cases of extra neural metastases; in a recent analysis of published data **(7)**, only 88 cases were counted from 1928 to 2009, regardless of previous articles that had already counted around 100 in 1980 and 247 in 1995. Nevertheless, it's clear that there is an increasing tendency to recognize this condition and currently it is estimated that the overall extra neural GB metastases incidence is approximately 0,2-2% with some authors considering it even lower 0,4–0,5% **(7)**.

In a meta-analysis published by Lun et al., **(7)** it was established that the mean age at presentation of extra neural metastases from GB was 38 years old (range: 6-64 years), with a male predominance indicated by a male-to-female ratio of 2:1. The time between primary diagnosis to metastases was reported as 8,5 months, and death occurred approximately 1,5 months after the metastases were diagnosed **(7)**. The current case aligns with previous literature reports, as it involves a young male patient (36 years old) with a duration of 11 months between the primary diagnosis and the onset of metastases. Unfortunately, the patient succumbed to the condition two months after the diagnosis of metastases. Contrary to what may be expected, as shown by Lun, extra neural metastases are more

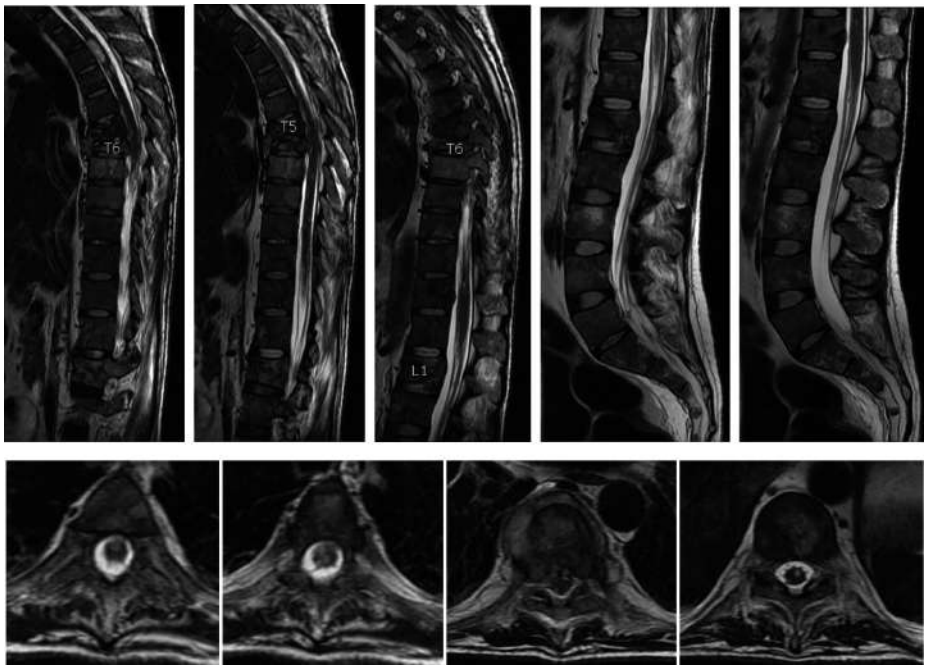


Figure 2. Leptomeningeal dissemination with spinal cord and vertebral metastases. Sagittal TSE T2-weighted imaging showing upper thoracic large intramedullary lesion along with T5 and T6 pathological fracture) multiple thoracolumbar vertebrae and spinal cord infiltration. Axial TSE T2-weighted imaging showing upper intramedullary lesions, pathologic fracture at T5 (site of CT guided biopsy) with spinal canal narrowing, and lower thoracic spinal cord involvement.

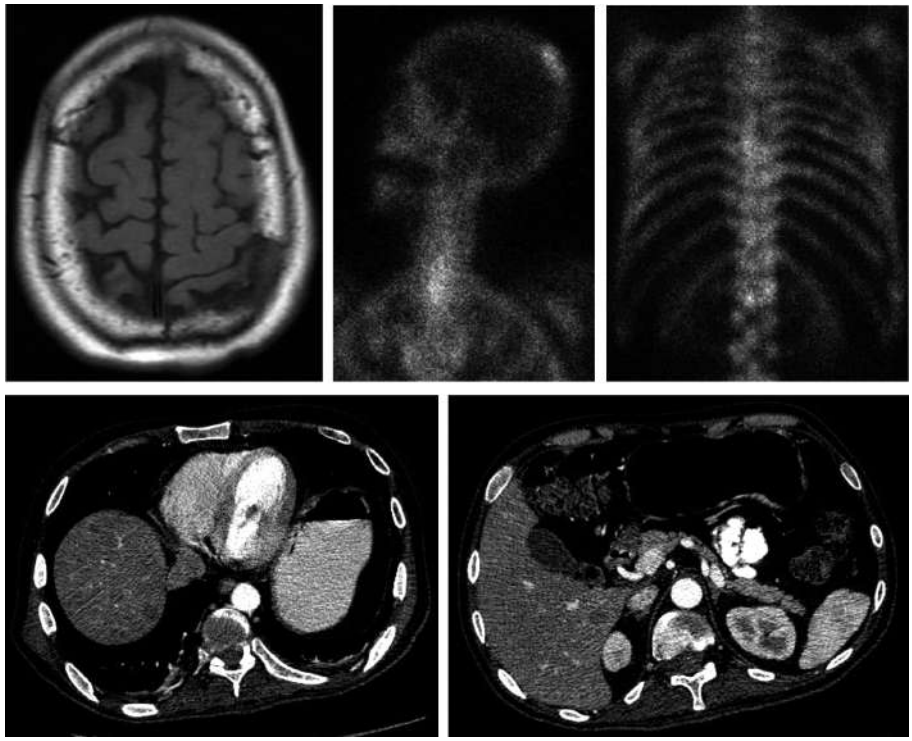


Figure 3. Extracranial metastases. Axial Axial T2-weighted MRI showing lesion in left parietal bone. SPECT imaging showing enhancement in skull an upper and lower thoracic spine. Abdominal CT scan with evidence of multiple liver metastases.

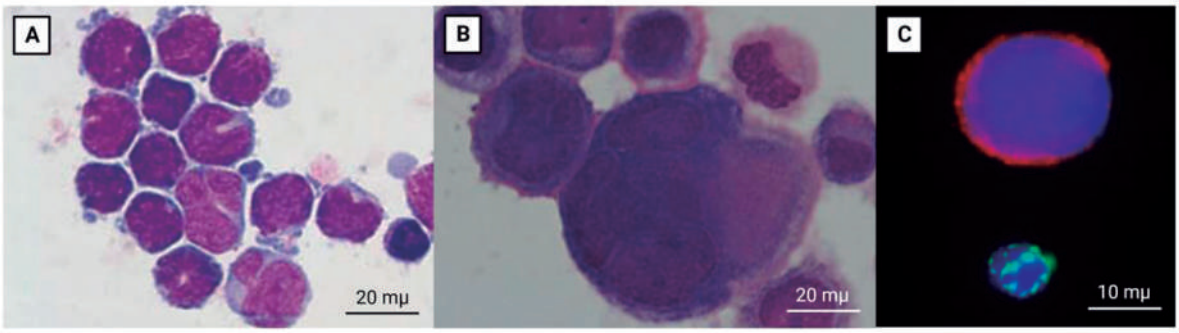


Figure 4. Malignant cells in the cerebrospinal fluid. (A) Spread of GB cells in the CSF (May Grunwald-Giemsa stain, MGG staining); (B) Additional sample of GB cells in CSF (MGG staining); (C) Characterization of putative CTCs using immunofluorescence targeting GFAP (orange), CSV (green), CD45 (red) and DAPI (blue) (scale bar = 10μm). CD45 staining was used to exclude white blood cells. Putative CTCs were considered positive when they met the criteria of cell diameter of at least 9 μm and DAPI positive (nuclei staining), GFAP or CSV positive, and CD45 negative staining. Spiral Microfluidic Technology: Blood was collected in EDTA tubes and incubated with a red blood cell (RBC) lysis buffer. Cells were centrifuged (500 x g for 10 min), and the pellet was resuspended in 10 ml sheath buffer (PBS containing 2mM EDTA, 0.5% BSA). Samples were loaded into a 10 ml syringe and pumped through the spiral chip at 1.7 ml/min. Both outlet tubes (CTC and waste) were connected to a 15 ml falcon tube. Both outputs collected were spun down at 1200 RPM for 5 min, fixed using 4% PFA for 10 min. Subsequently, enriched cells were washed (PBS) three times, and CTC output was immediately cytospun onto glass slides using the Cytospin™ 4 Cytocentrifuge (ThermoScientific, USA). Immunofluorescence: Following enrichment, slides were permeabilized using 0.1% Triton-X 100 for 10 min at room temperature (RT) and incubated with blocking solution (10% FBS) for 1 h at RT. Cells were stained with GFAP Polyclonal Antibody (Dako), cell surface vimentin (Abnova) and CD45 Monoclonal Antibody (Abcam) diluted in a blocking solution. Subsequently, slides were stained with DAPI (1:1000; stock solution 1mg/ml) for nuclear staining for one minute at RT. Slides were mounted using ProLong™ Gold Antifade (Invitrogen), and the cover slipped and imaged using a Zeiss Imager Z2 microscope.

commonly seen in younger patients, leading to speculate that the presence of metastases could be related to the fact that secondary GB is seen in younger patients and they have longer overall survival rates compared with primary GB, giving enough time for metastases to develop **(7)**. However, it's clear from the case series that most cases are associated with primary GB. Another important fact against this theory is that the time between the initial diagnosis of the GB and the development of metastases is around 8,5 months, and the overall survival of patients with extra neural metastases is less (10,5 months) than overall survival from GB, making it unlikely that time is the principal factor for metastases to develop.

The most common places for GB extra neural metastases to happen are the lung and pleura (60%), followed by lymph nodes (51%), bone (31%), and liver (22%). Bone metastases are commonly seen in the vertebral spine (73%), ribs (23%), sternum (18%), skull (14%), and acetabulum (9%) **(15)**. In our case, almost all vertebrae in the spine were invaded by the tumor associated with a pathologic fracture at the T5-T6 level where the biopsy was taken, the tumor also affected other bones such as the skull and the iliac; interestingly, there was an infiltration of the bone marrow manifested by a critical thrombocytopenia and a positive marker of GFAP in the bone marrow aspiration. At present, there are only 20 cases reported in the literature of bone marrow infiltration from gliomas, and only 14 are from GB, in a review made by Rajagopalan et al., he found that the mean age of presentation was 40 years, a median time of presentation after GB diagnosis of 4-12 months and a time from me-

tastases diagnosis to death of 3.3 months (2weeks-10months), he also establishes that the most common clinical presentation was back pain associated with a cytopenia **(16)**. Our case is the 15th that has been reported in the literature of bone marrow metastases from a primary GB; thoracic pain and thrombocytopenia were the main manifestations before diagnosis.

It has been reported that extraneural metastasis of primary central nervous system neoplasms usually manifests after a median interval of 2 years from diagnosis. However, it is believed that since patients diagnosed with GB generally have a shorter survival period, it would not sufficient time for neoplastic cells to metastasize to extracranial organs **(15)**. As a result, another possible explanation for extra neural metastases is the rising increase in overall survival of patients with GB achieved by exposing them to the new combined therapy such as gross surgical resection followed by radiotherapy and chemotherapy, nonetheless it's clear from the analysis performed by Lun *et al*. that none of the treatments (alone or in combination) showed a significant influence in the overall survival or the presence of metastases **(7)**.

Leptomeningeal dissemination and symptomatic spinal cord infiltration

Leptomeningeal dissemination is the most common form of GB metastases, with an incidence of 15-25% of the patients and a higher frequency in those located infratentorial (60%); despite this, symptomatic spinal cord invasion is an uncommon event (1,6%) with only 19 cases reported in the literature and most of them presented as extramedullary lesions and only 7 cases as intramedullary lesions **(8,9)**. The most common sites for spinal metastases to occur are the lower thoracic, upper lumbar, and lumbosacral regions, especially at the level of the nerve roots of the cauda equine and the fundus of the thecal sac (probably explained by the gravity effect and CSF dynamics); for that reason, common symptoms at presentation are radicular pain followed by neurological deficit such as paraparesis or quadriparesis **(17)**. In a metanalysis by Maslehaty et al., 17 cases of symptomatic spinal cord metastases were analyzed. Thet found that men's age at presentation was 45 years with a male predominance, time from diagnosis to death of 4,5 months, and overall survival of 18,6 months; among the primary symptoms were neck pain, paraplegia, and urinary retention **(18)**. Our patient is the 8th case reported in literature with symptomatic intramedullary invasion of GB, presenting with neck pain, paraparesis, and urinary retention. Another critical factor in spinal metastases is addressed by Birbilis, who considers that the involvement of the third or fourth ventricle is essential for the development of CSF dissemination, which is clearly present in this case **(19)**.

A systematic review showed a median time to spinal metastasis of 10 months and a median overall survival of 3 months following spinal metastasis. Palliative laminectomies have also been performed to ameliorate symptoms. Neither palliative laminectomy, CT, nor RT have demonstrated therapeutic advantage **(20)**. Interestingly, surgery may have a therapeutic advantage, as those who underwent only a biopsy had a shorter time to develop spinal metastasis **(21)**. Therapeutic options for spinal metastasis depend on symptoms such as pain and neurologic compromise; for neurological deterioration surgical decompression can be done for temporary resolve of symptoms accompany with radiotherapy, chemotherapy (intravenous or intrathecal) and corticosteroids, however prognosis still poor despite the treatment.

Extraneural metastases pathways hypothesis

The central nervous system's enclosed nature, with mechanical barriers like the dura mater and the absence of lymphatic drainage, has prompted various theories seeking to elucidate potential routes for extraneural metastases. One plausible explanation suggests that the lesion disseminates through cerebrospinal fluid (CSF), gaining access to the entire craniospinal axis. As mentioned earlier, nearly one-third of GB patients exhibit some evidence of CSF compromise, which may not necessarily be symptomatic (11). This scenario creates a potential source for extraneural metastases through dura invasion or via the venous system.

Another accepted hypothesis involves the hematogenous pathway, where malignant cells detach from the primary tumor and migrate through capillaries and major vessels, entering the systemic circulation. This mechanism could explain the presence of distant metastases in organs such as the lungs, liver, and spleen **(22,23)**. An alternative conceivable explanation for extraneural metastases is through the extension or contiguity of tumor lesions with adjacent structures. This suggests that the primary lesion might initially infiltrate the contiguous dura or vessels, subsequently gaining access to the extracranial space, as mentioned earlier. Notably, it's crucial to highlight that, in the majority of extraneural GB cases, there is an association with a prior craniotomy for surgical tumor extraction. This implies that during the surgical procedure and tumor manipulation, some malignant cells may gain entry to the systemic circulation or contiguous tissues. The support for this mode of metastatic spread is derived from the observed pattern of seeding in the lungs and lymph nodes, the most commonly affected organs **(24)**. Similarly, ventriculoperitoneal shunts may serve as a direct route for malignant cells to disseminate into the peritoneum and subsequently to the rest of the body. Interestingly, in contrast to this concept, there are a few case reports in the literature documenting extraneural metastases without prior craniotomy or surgical procedures, which may challenge the validity of this theory.

Although it is generally accepted that the CNS has no lymphatic drainage, some evidence may explain metastases through this pathway; McComb et al. demonstrated that lymphatic drainage of CSF into extracranial tissues does exist, opening a possibility for this to happen **(25)**. An important aspect of having in the present is the fact that there are 6 cases reported of metastatic GB in post-transplant patients, bringing to our attention the importance of hematogenous dissemination and the importance of the immunological system.

Role of Molecular Biology

Another potential explanation for the occurrence of extraneural GB metastases relates to the molecular characteristics of the tumor. The behavior and response of GB seem to depend significantly on its molecular pattern of expression and mutations. For instance, primary and secondary glioblastomas exhibit different molecular expressions of P53 and EGFR, which may explain the increased survival of patients with secondary GB **(26)**. It's worth noting that extraneural metastases are more frequently observed in young patients, suggesting a potential link with molecular mechanisms associated with the secondary GB pattern. Zhen *et al*. reported a case of a secondary GB with multiple metastases with a molecular analysis of the tumor found coexpression of p53 an EGFR in the tumor **(27)**. Contrastingly, Yoon KS *et al*. have previously stated that in about 9,5% of secondary GB there may be some EGFR reactivity **(28)**.

Another critical fact to consider is the expression of the GFAP protein. Maslehaty et al. found a correlation between the grade of expression and the presence of leptomeningeal dissemination of the GB; those tumors with a low or negative GFAP protein from the primary site are more prone to dissemination, and tissue samples from spinal lesions showed no reactivity for the protein **(18)**. It is crucial to note that mutations found in GB may not impact a singular cellular pathway but could result from alterations in multiple pathways which introduces additional complexity to our comprehension of GB pathogenesis and poses further challenges in the development of therapeutic strategies for GB.

Conclusions

The discussion on extraneural metastases from GB reveals a complex landscape. These metastases, often observed in younger patients, challenge assumptions about their association with secondary GB, especially given the relatively short time between diagnosis and metastases development. The diverse locations, including bone marrow, lungs, pleura, lymph nodes, bone, and liver, present diagnostic, and therapeutic challenges. Symptomatic spinal cord invasion, primarily leptomeningeal dissemination, further complicates the clinical picture, with surgery showing potential benefits.

The intricate interplay of molecular characteristics, such as P53, EGFR, and GFAP expression, adds complexity to understanding GB pathogenesis and prompts the need for tailored approaches as was observed in the presented case. In conclusion, extraneural metastases from GB demand further research for improved diagnosis and targeted treatments, considering the multifaceted nature of this challenging aspect of the disease.

References

1. *Hanif F, Muzaffar K, Perveen K, Malhi SM, Simjee SU. Glioblastoma Multiforme: A Review of its Epidemiology and Pathogenesis through Clinical Presentation and Treatment. Asian Pac J Cancer Prev APJCP. 2017;18(1):3–9.*
2. *Tamimi AF, Juweid M. Epidemiology and Outcome of Glioblastoma. In: De Vleeschouwer S, editor. Glioblastoma [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017 [consultado 2024 Ene 29]. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470003/*
3. *Schaff LR, Mellinghoff IK. Glioblastoma and Other Primary Brain Malignancies in Adults: A Review. JAMA. 2023 Feb 21;329(7):574–87.*
4. *Malakhov N, Lee A, Garay E, Becker DJ, Schreiber D. Patterns of care and outcomes for glioblastoma in patients with poor performance status. J Clin Neurosci. 2018;52:66–70.*
5. *Lara-Velazquez M, Al-Kharboosh R, Jeanneret S, Vazquez-Ramos C, Mahato D, Tavanaiepour D, et al. Advances in Brain Tumor Surgery for Glioblastoma in Adults. Brain Sci. 2017;7(12):166.*
6. *Ashby LS, Smith KA, Stea B. Gliadel wafer implantation combined with standard radiotherapy and concurrent followed by adjuvant temozolomide for treatment of newly diagnosed high-grade glioma: a systematic literature review. World J Surg Oncol. 2016;14(1):225.*
7. *Lun M, Lok E, Gautam S, Wu E, Wong ET. The natural history of extracranial metastasis from glioblastoma multiforme. J Neurooncol. 2011;105(2):261–73.*
8. *Ferreira NF, Barbosa M, Amaral LLFD, Mendonça RA, Lima SS. Estudo através da ressonância magnética de 67 casos de glioblastoma multiforme e a ocorrência de metástases. Arq Neuropsiquiatr. 2004;62(3a):695–700.*
9. *Bailey P, Cushing H. A classification of the tumors of the glioma group on a histogenetic basis: with a correlated study of prognosis. Philadelphia, PA: Lippincott; 1926. 175 p.*
10. *Davis L. SPONGIOBLASTOMA MULTIFORME OF THE BRAIN. Ann Surg. 1928;87(1):8–14.*
11. *Cairns H, Russell D. Intracranial and spinal metastases in gliomas of the brain. Brain. 1931;54:377–420.*
12. *Beauchesne P. Extra-Neural Metastases of Malignant Gliomas: Myth or Reality? Cancers. 2011;3(1):461–77.*
13. *Smith DR, Hardman JM, Earle KM. Metastasizing neuroectodermal tumors of the central nervous system. J Neurosurg. 1969;31(1):50–8.*
14. *Pasquier B, Pasquier D, Lachard A, N'Golet A, Panh MH, Couderc P. [Extraneural metastasis of central nervous system tumours (author's transl)]. Bull Cancer (Paris). 1979;66(1):25–8.*
15. *Zhang W, Cai Y yuan, Wang X li, Wang X xiao, Li Y, Han G yan, et al. Bone Metastases of Glioblastoma: A Case Report and Review of the Literature. Front Oncol. 2021;11:705455.*
16. *Rajagopalan V, El Kamar FG, Thayaparan R, Grossbard ML. Bone marrow metastases from glioblastoma multiforme--A case report and review of the literature. J Neurooncol. 2005;72(2):157–61.*
17. *Han SR, Yee GT, Lee DJ, Whang CJ. Spinal Metastases from Supratentorial Glioblastoma. J Korean Neurosurg Soc. 38(6):475–7.*
18. *Maslehaty H, Cordovi S, Hefti M. Symptomatic spinal metastases of intracranial glioblastoma: clinical characteristics and pathomechanism relating to GFAP expression. J Neurooncol. 2011;101(2):329–33.*
19. *Birbilis TA, Matis GK, Eleftheriadis SG, Theodoropoulou EN, Sivridis E. Spinal metastasis of glioblastoma multiforme: an uncommon suspect? Spine. 2010;35(7):E264-269.*
20. *Shahideh M, Fallah A, Munoz DG, Loch Macdonald R. Systematic review of primary intracranial glioblastoma multiforme with symptomatic spinal metastases, with two illustrative patients. J Clin Neurosci. 2012;19(8):1080–6.*
21. *Nguyen A, Nguyen A, Dada OT, Desai PD, Ricci JC, Godbole NB, et al. Leptomeningeal Metastasis: A Review of the Pathophysiology, Diagnostic Methodology, and Therapeutic Landscape. Curr Oncol. 2023;30(6):5906–31.*
22. *Subramanian A, Harris A, Piggott K, Shieff C, Bradford R. Metastasis to and from the central nervous system the "relatively protected site." Lancet Oncol. 2002;3(8):498–507.*
23. *Schweitzer T, Vince GH, Herbold C, Roosen K, Tonn JC. Extraneural metastases of primary brain tumors. J Neurooncol. 2001;53(2):107–14.*
24. *Goodwin CR, Liang L, Abu-Bonsrah N, Hdeib A, Elder BD, Kosztowski T, et al. Extraneural Glioblastoma Multiforme Vertebral Metastasis. World Neurosurg. 2016;89:578-582.e3.*

25. *McComb JG, Davson H, Hyman S, Weiss MH. Cerebrospinal fluid drainage as influenced by ventricular pressure in the rabbit. J Neurosurg. 1982;56(6):790–7.*

26. *Pearson JRD, Regad T. Targeting cellular pathways in glioblastoma multiforme. Signal Transduct Target Ther. 2017;2(1):1–11.*

27. *Zhen L, Yufeng C, Zhenyu S, Lei X. Multiple extracranial metastases from secondary glioblastoma multiforme: a case report and review of the literature. J Neurooncol. 2010;97(3):451–7.*

28. *Yoon KS, Lee MC, Kang SS, Kim JH, Jung S, Kim YJ, et al. p53 mutation and epidermal growth factor receptor overexpression in glioblastoma. J Korean Med Sci. 2001;16(4):481–8.*

CASOS CLÍNICOS

Vasculitis Leucocitoclástica y necrosis acral asociada a Pembrolizumab en un paciente con cáncer de pulmón de célula no pequeña

Pembrolizumab-associated leukocytoclastic vasculitis and acral necrosis in a patient with non-small cell lung cancer

Natalia Sánchez[1,2], Leonardo Rojas[2,3], Jairo Zuluaga[2,3], Lucía Viola[2,3], Stella Martínez[2,3], Alejandro González[2,4], Alejandro Ruíz-Patiño[2,3], Oscar Arrieta[5], Andrés F. Cardona[1,3]

1. Instituto de Investigación y Educación, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC)
2. Grupo de Investigación GIGA, CTIC/Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia
3. Unidad Oncología Torácica, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC)
4. Unidad Funcional Asistencial Radioterapia, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC)
5. Unidad Oncología Torácica, Instituto Nacional de Cancerología – INCaN, Ciudad de México, México

Resumen

La vasculitis leucocitoclástica (LCV) es una descripción histopatológica de una forma común de vasculitis de vasos pequeños (SVV) que se encuentra en varias vasculitis que afectan la piel y los órganos internos. La presentación clínica principal de LCV es púrpura palpable, y el diagnóstico se basa en el examen histopatológico, en el que se compone el infiltrado inflamatorio de neutrófilos con necrosis fibrinoide y desintegración de núcleos en fragmentos ("leucocitoclástica"). Diversos medicamentos pueden causar LCV, así como infecciones o malignidad. Cuando se sospecha LCV, generalmente se necesita un entrenamiento extenso para determinar si el proceso está limitado a la piel o es la expresión de una vasculitis o enfermedad sistémica. Recientes estudios genéticos y experimentales han implicado el papel de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1), la proteína ligando de muerte celular programada 1 (PDL-1) y el antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) en la patogénesis. de vasculitis de mediano y gran vaso. Este estudio buscó evaluar la aparición y la naturaleza de la vasculitis asociada con el tratamiento del cáncer mediante la inhibición del punto de control inmunitario (anti-PD-1, anti-PDL-1 y anti-CTLA4). Se han descrito más de 50 casos de vasculitis

Recibido:
Enero 15, 2024

Aceptado:
Enero 18, 2024

Correspondencia:
acardona@fctic.org

DOI: 10.56050/01205498.2388

asociadas a inhibidores de PD-1/L1, particularmente en vasculitis de grandes vasos y vasculitis del sistema nervioso central y periférico. Todos los casos se resolvieron manteniendo los inhibidores del punto de control inmunitario y/o administrando esteroides o inmunosupresores. A continuación, presentamos un caso único de un paciente que desarrolló VCL y necrosis acral de la piel del talón derecho que se revitalizó con la retirada de pembrolizumab y con la administración de rituximab, tocilizumab, pentoxifilina y colchicina.

Palabras clave: Inmunoterapia; Cáncer de Pulmón; Vasculitis; Efectos Adversos; Vasculitis Leucocitoclástica; Rituximab.

Abstract

Leukocytoclastic vasculitis (LCV) is a histopathologic description of a common form of small vessel vasculitis (SVV) found in various vasculitis affecting the skin and internal organs. The leading clinical presentation of LCV is palpable purpura, and the diagnosis relies on histopathological examination, in which the inflammatory infiltrate is composed of neutrophils with fibrinoid necrosis and disintegration of nuclei into fragments ("leukocytoclastic"). Various medications can cause LCV, as well as infections or malignancy. When LCV is suspected, an extensive workout is usually necessary to determine whether the process is skin-limited or the expression of a systemic vasculitis or disease. Recent experimental and genetic studies have implicated the role of programmed cell death protein 1 (PD-1), programmed cell death protein-ligand 1 (PDL-1), and cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) in the pathogenesis of medium and large vessel vasculitis. This study sought to evaluate the occurrence and nature of vasculitis associated with cancer treatment using immune checkpoint inhibition (anti-PD-1, anti-PDL-1, and anti-CTLA4). More than 50 cases of vasculitis related to PD-1/L1 inhibitors have been described, particularly on large vessel vasculitis and vasculitis of the central and peripheral nervous systems. All cases were resolved by holding the immune checkpoint inhibitors and/or administering steroids or immunosuppressants. Here, we present a unique case of a patient who developed LCV and acral necrosis of the skin of the right heel that was revitalized with the withdrawal of pembrolizumab and with the administration of rituximab, tocilizumab, pentoxifylline, and colchicine.

Keywords: Immunotherapy; Lung Cancer; Vasculitis; Adverse Effects; Leukocytoclastic Vasculitis; Rituximab.

Introducción

La vasculitis leucocitoclástica (LCV, por sus siglas en inglés) es la descripción histopatológica de una forma común de vasculitis de vasos pequeños (arteriolas, capilares y vénulas poscapilares), en la cual se evidencia un infiltrado inflamatorio compuesto por neutrófilos con necrosis fibrinoide que corresponde a un depósito de fibrina dentro y alrededor de las paredes del vaso y desintegración de sus núcleos, este hallazgo es conocido como leucocitoclasia, además, se encuentran signos de

daño de la pared del vaso y del tejido circundante. El compromiso sistémico generalmente se encuentra en alrededor de la mitad de los casos de LCV, mientras que el otro 50% se divide entre una vasculitis de vasos pequeños cutáneo de un solo órgano, generalmente inducido por fármacos, infecciones o idiopático **(1)**. En 2014 Amrita Arora et al, recuperaron los registros médicos de todos los casos de LCV comprobados por biopsia de piel entre el 1 de enero de 1996 y el 31 de diciembre de 2010, el análisis final comprendió 84 pacientes estadounidenses con diagnóstico de LCV comprobado por biopsia de piel y estimaron una incidencia de de 45 casos por millón **(2)**.

Entre los medicamentos asociados con la aparición de LCV se encuentran los tratamientos con inmunoterapia contra el cáncer, los cuales son cada vez más frecuentes, pues estas terapias han revolucionado la terapia contra el cáncer y han demostado tener un impacto sustancial en la supervivencia libre de progresión. En condiciones fisiológicas, los puntos de control inmunitarios proporcionan señales negativas para controlar la activación de las células T y prevenir la destrucción de tejidos asociada a la inflamación. El antígeno 4 asociado a los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), un regulador negativo principal de la activación de las células T, se une a CD80/CD86 en las células presentadoras de antígenos, amortiguando la señal estimulante de CD28 en las células T. El receptor de muerte celular programada 1 (PD-1) es otro coregulador inhibidor de la vía CD28/CTLA4. **(3,4)** La actividad excesiva de cualquiera de estos puntos de control es uno de los mecanismos subyacentes de los cánceres, como el melanoma, para evadir el sistema inmunitario. La retroalimentación negativa de las células T provoca una regulación a la baja de una actividad de vigilancia inmunitaria normal, lo que permite que las células cancerosas eviten la detección. retroalimentación de las células T para que las células malignas puedan ser reconocidas y destruidas. Esta inmunoterapia puede conllevar un riesgo de sobreestimulación e inmunotoxicidad de las células T. El Pembrolizumab funciona principalmente mediante el bloqueo de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1).

Tomelleri y colaboradores **(5)** informaron los primeros tres casos de LCV comprobada histológicamente inducida por la terapia anti-PD1, dos de los pacientes estaban en tratamiento con Nivolumab y un paciente con Pembrolizumab, la duración del tratamiento antes de la aparición de los síntomas de vasculitis oscilo entre 1 mes a 7 meses y los tres recibieron tratamiento con corticosteroides (0,3–0,5mg/kg) más hidroxicloroquina (6 mg/kg/día) y solo un paciente recibió methotrexate (20 mg semanal) por síntomas adicionales de artritis, los tres pacientes presentaron remisión clínica complete en pocos días.

Thomas y colaboradores **(6)** reportaron el caso de un paciente con diagnóstico de cáncer de pulmón metastásico que presentó necrosis acral y esofágica asociada a Pembrolizumab. El paciente recibió una dosis de mantenimiento y los síntomas aparecieron un mes después, el examen físico demostró cambios isquémicos de casi todos los dedos de las extremidades superiores e inferiores con amputación temprana. En los paraclínicos más representativos encontraron la velocidad de sedimentación (VSG) elevada, la proteína c reactiva (PCR), la interleucina-6 (IL-6) y un anticuerpo antinuclear (ANA) positivos. La angiografía bilateral de las extremidades superiores demostró oclusión de las arterias interfalángicas proximales con perfusión insuficiente de los dedos del lado derecho. El paciente recibió tratamiento con metilprednisolona (500 mg/día), aspirina, nitroglicerina y amlodipino, pero continuó con una rápida progresión de la ulceración. Por tal motivo, se administró pentoxifilina (400 mg c/8h) y una dosis de tocilizumab (8 mg/kg). Sin embargo, el cuadro clínico empeoró con la isquemia digital progresiva tratada quirúrgicamente. Los esteroides sigues siendo el tratamiento inicial para la mayoría de los eventos adversos inmunomediados, seguidos del uso del infliximab , la ciclosporina, el rituximab, el tocilizumab , la inmunoglobulina y la plasmaféresis.

Actualmente, se han propuesto dos hipótesis respecto al mecanismo asociado con la necrosis acral relacionada con los ICIs; la primera, es que estos conducen a la activación de las células T y a la formación de anticuerpos contra diversos autoantígenos que provocan manifestaciones similares a la

vasculitis. La segunda, es que la inmunoterapia resulta en un efecto proinflamatorio que causa daño vascular directo **(7)**. Daxini y colaboradores realizaron una revisión sistemática que encontró 53 referencias de LCV asociada a inmunoterapia; 20 de estos, cumplieron los criterios de vasculitis secundaria asociada particularmente con melanoma. En adición, se informaron vasculitis de grandes vasos y del sistema nervioso central y periférico. La mayoría de los casos se relacionaron con la administración de ipilimumab, pembrolizumab y nivolumab, con el inicio de los síntomas entre el primer y el décimo quinto ciclo **(8)**. A continuación, se presenta el caso de un paciente con VLC y necrosis talar inducida por pembrolizumab.

Descripción del caso

Se trata de un paciente de 84 años con antecedente de EPOC por exposición al humo por combustión del tabaco y cuadro clínico que inició en 2015 con la presentación de una trombosis venosa profunda asociada a disnea evolutiva y dolor poliarticular. Inició tratamiento con enoxaparina y se realizó una tomografía de tórax que identificó bronquiectasias cilíndricas en el lóbulo superior derecho relación con calcificaciones subcentimétricas de hasta 9.4 mm. También elevación del hemidiafragma izquierdo y derrame pleural libre con baja densidad interpleural de 51 mm. De igual forma, bandas parenquimatosas en el lóbulo superior y en la língula con nódulos de 11x10 y 7x17 mm e incremento en el volumen de los ganglios mediastinales con diámetros de 14 mm en la ventana aortopulmonar y de 13 mm en la región subcarinal. Posteriormente, se hizo una toracentesis diagnóstica que informó la presencia de un adenocarcinoma de pulmón adenocarcinoma de pulmón EGFRWt, ALK(-), FGFR2 Q811*(FAM 49,2%), DNMT3 AR771*, TET2 S1870*, TP53 H178P y Y220C, TMB 8 Mt/Mb, IMS(-) y PDL1 1-49%. La resonancia cerebral no demostró lesiones expansivas de aspecto tumoral, pero si múltiples focos hiperintensos en las secuencias T2/FLAIR sugestivos de compromiso microangiopático. Adicionalmente se llevó a cabo un TAC abdominal que informó la presencia de un nódulo de 10 mm en la GSR izquierda, y una gammagrafía ósea que reportó compromiso óseo poliostótico con afectación del noveno y décimo arcos costales posteriores izquierdos y del décimo primer cuerpo de la columna dorsal. Inició tratamiento con carboplatino/pemetrexed/bevacizumab completando dos ciclos con toxicidad hematológica limitante, motivo por el que continuó únicamente con el antifolato alcanzando respuesta parcial por 61 meses. En noviembre de 2020 se evidenció progresión pulmonar focal (2 lesiones), motivo por el que se adicionó bevacizumab y se realizó radiocirugía estereotáctica (50 Gy/10 Gy/día) que toleró satisfactoriamente. Tras dicha intervención se documentó una respuesta completa que se mantuvo hasta junio de 2023 (supervivencia libre de progresión de 32 meses). En ese momento percibió aumento de la sintomatología respiratoria asociada a recurrencia del derrame pleural, progresión de la enfermedad ósea y aparición de algunos nódulos pulmonares (**Figura 1**). Se suspendió la primera línea de intervención para iniciar pembrolizumab 200 mg c/21 días, medicamento que recibió por 3 ciclos sin mayor compromiso funcional. En octubre de 2023 notó la aparición de una ulcera talar izquierda rápidamente evolutiva (**Figura 2A**). En paralelo, la aparición de purpura palpable en los miembros inferiores, asociada a maculas y pápulas violáceas pruriginosas y dolorosas (**Figura 2A**). En adición, astenia, edema periférico, mialgias y artralgias, y elevación de la creatinina. Suspendió el anti PD-1 después de notar aumento de la úlcera del pie que limitó la marcha (**Figura 2B**). Los análisis en sangre demostraron elevación de la PCR (32 mg/l) y de la VSG de 28 mm. El estudio de orina de 24 horas encontró una filtración de 68 ml/min sin proteinuria y los anticuerpos antinucleares (ANA), anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), crioglobulinas y el factor reumatoide (FR) fueron negativos. La serología para los virus A, B y C de la hepatitis, el VIH, CMV, VEB, VHS I y II, Mycoplasma pneumoniae y Borrelia burgdorferi fueron igualmente negativos.

La biopsia de las lesiones de la pierna demostró afectación de arteriolas y vénulas poscapilares en la dermis superficial y media (**Figura 3A y B**). Además, edema de la pared de las vénulas, degranulación y fragmentación de los neutrófilos, necrosis

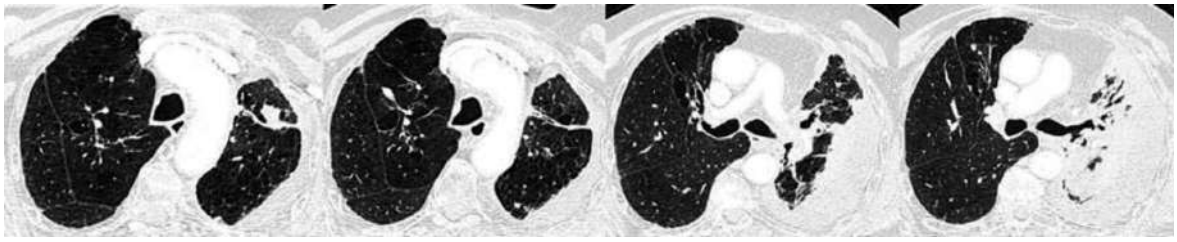


Figure 1. Leptomeningeal dissemination within the ventricular system. Axial postcontrast SE T1- Weighted MRI showing a big cystic left frontal cavity in the site of the primary lesion with adjacent subependymal nodular lesions in lateral ventricles. III and IV ventricle lesions and left bulbar lesion. Coronal postcontrast SE T1- Weighted MRI showing lesions in lateral and III ventricle.



Figura 2. Evolución de la necrosis talar izquierda desde el momento de la aparición del compromiso cutáneo secundario a la VLC.

fibrinoide (**Figura 3C**) y extravasación de glóbulos rojos e infiltrado mononuclear difuso. La biopsia de la ulcera evidenció extensa necrosis superficial y compromiso microvascular. La inmunofluorescencia demostró depósitos de IgG (**Figura 3D**) sin alteraciones en el complemento C3. Con estos hallazgos y tras la suspensión de la inmunoterapia inició tratamiento sistémico con prednisona 1 mg/kg/día con regresión de las manifestaciones cutáneas de las piernas y aumento de la ulcera descrita. Tras completar 14 días de tratamiento inició la lenta reducción y ante el aumento de la creatinina (1,7 mg/dl) se asoció micofenolato 2 gr/día, intervención que suspendió 40 días después por aumento

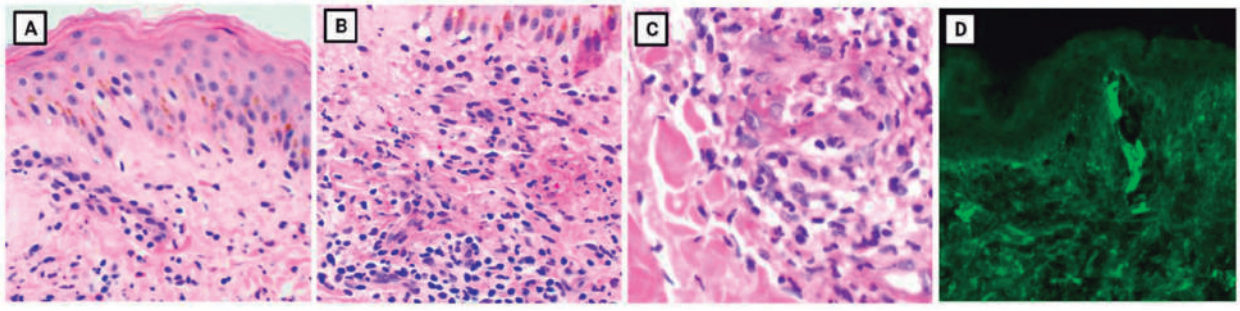


Figura 3A-C. Biopsia de piel que muestra afectación de arteriolas y vénulas poscapilares en la dermis superficial y media. Además, edema de la pared de las vénulas, degranulación y fragmentación de los neutrófilos, necrosis fibrinoide. D. Inmunofluerescencia positiva para depósitos de IgG.

de la disnea, diarrea y ausencia de eficacia. Ante el extenso daño tisular del talón izquierdo se decidió colocar rituximab 375mg/m² completando dos dosis con rápida regresión del daño (**Figuras 2C-E**). Después de la segunda dosis logró el retiro progresivo del soporte esteroide, manteniendo el control de la enfermedad tumoral hasta noviembre de 2024. En el momento con extensión tumoral pleural, pulmonar y ganglionar mediastinal.

Discusión

En general, la incidencia estimada de la LCV en pacientes con cáncer se ha estimado en ≈4%, siendo las principalmente de origen paraneoplásico, relacionada con hipersensibilidad a medicamentos y por infecciones **(9)**. Las manifestaciones pueden ser similares a la urticaria y con frecuencia se relaciona a ulceras acrales profundas. El principal mecanismo patogénico de la LCV es la reacción mediada por complejos inmunes tipo III de Gell y Coombs (**Figura 4**). El período de latencia entre el desencadenante y la manifestación inicial puede oscilar entre siete días y más de dos semanas, dependiendo del tiempo necesario para producir cantidades suficientes de anticuerpos y complejos antígeno-anticuerpo derivadas del estímulo **(10)**. Los complejos inmunes (CI) que circulan en los pacientes pueden activar el sistema del complemento, generando anafilatoxinas C3a y C5a, que inician la quimiotaxis de los neutrófilos y la liberación de aminas vasoactivas que provocan la retracción de las células endoteliales **(5,10,11)**. Las citocinas y quimiocinas proinflamatorias, como la IL-1, TNF-α, IFN-γ, IL-8, MCP-1 y RANTES producidas por los macrófagos aumentan la expresión de selectinas endoteliales, de la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1), y de la molécula 1 de adhesión de células vasculares (VCAM-1), que promueven la diapédesis y el rodamiento de los neutrófilos. Después de que estos se extravasan surte su desgranulación con la consecuente liberación de colagenasas y elastasas, y la generación de radicales libres de oxígeno (ROS), lo que resulta en inflamación sostenida y necrosis fibrinoide de

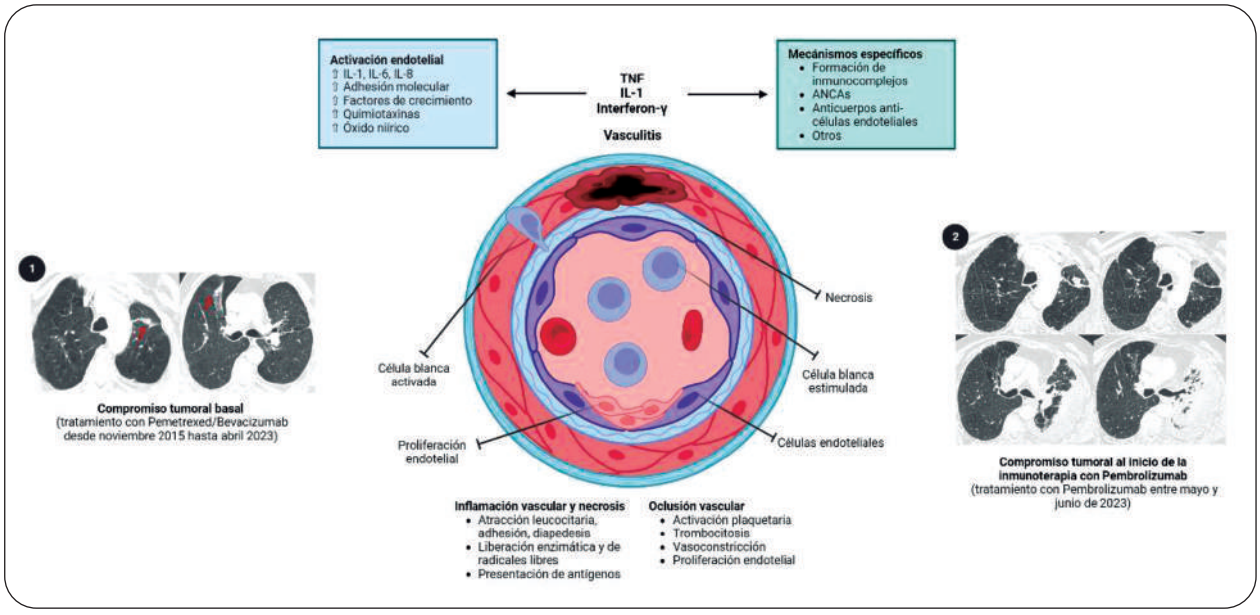


Figura 4. Biología y patogénesis de la vasculitis leucocitoclástica. La LCV inicia con la exposición a ciertos medicamentos que inducen la secreción de citoquinas proinflamatorias, lo que lleva a un aumento de la selectina endotelial, la expresión de ICAM-1 y VCAM-1, la diapédesis de neutrófilos y la desgranulación que afecta la pared vascular y los tejidos circundantes. La activación del sistema inmunitario adaptativo conduce al reclutamiento de linfocitos y a la producción de complejos inmunitarios IgG e IgM que se depositan a lo largo del endotelio e inducen activación de los neutrófilos.

las paredes de los vasos vecinos **(10,11)**. Los CI también pueden depositarse directamente sobre las células endoteliales y desencadenar una inflamación localizada, como el depósito de CI-IgA en los capilares glomerulares, como se observa en la púrpura de Henoch-Schönlein **(5)**. A medida que avanza la enfermedad, los linfocitos se vuelven gradualmente más abundantes y también pueden participar en la evolución de la enfermedad, convirtiéndose eventualmente en el tipo de célula más abundante en la histopatología de las lesiones cutáneas **(11,12)**. Las células T CD4+ reclutan células CD8+, células B y células asesinas naturales (NK) en el sitio afectado, promoviendo aún más la inflamación **(5)**. A diferencia de las vasculitis sistémicas no se asocia con recuentos anormales de linfocitos T reguladores, por lo que generalmente no tiene manifestaciones sistémicas **(4,12)**. No existe mayor evidencia sobre los factores genéticos relacionados con la patogénesis de la LCV. Sin embargo, se ha señalado que el gen ARPC1B puede predisponer para la enfermedad **(13)**. El gen ARPC1B codifica ARPC1B, que es una isoforma de ARPC1 (complejo proteico relacionado con actina-1) y una de las subunidades reguladoras del complejo Arp2/3 implicado en la polimerización de actina y la motilidad celular **(14)**. Se cree que Arp2/3, tiene un papel fundamental en la formación de sinapsis de células inmunitarias y en la función reguladora de las células T **(15)**. Recientemente, se identificó una mutación homocigótica en ARPC1B asociada a inmunodeficiencia combinada que implicaba infecciones recurrentes, tendencia a la hemorrágica leve, vasculitis y reacciones alérgicas **(15)**. Esta mutación había resultado en una falta total de la proteína ARPC1B en los neutrófilos del caso índice.

La inmunoterapia para el cáncer se asocia con efectos adversos cutáneos en más del 30% de los pacientes expuestos. Los pacientes tratados con ipilimumab presentan erupciones cutáneas en cerca del 25%, 2,4% suelen ser de alto grado y <1% tienen LVC **(16)**. Inicidentalmente, el inhibidor de CTLA-4 se ha relacionado con arteritis de células gigantes y vasculitis linfocitaria del útero **(17)**. El pembrolizumab se relaciona con lesiones maculopapulares en el 14% de los casos, y raramente se han informado casos de eritema polimorfo mayor (síndrome de Stevens-Johnson) y de penfigoide ampolloso **(16)**. Previamente, se reportó un caso de poliangeítis por granulomatosis (GPA) con anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos positivos **(16)**. Es posible que este caso hubiere tenido una GPA subclínica antes de recibir la inmunoterapia; no obstante, la expresión aberrante de PD-1 suele ser un hallazgo común en las células T de la piel de los pacientes con GPA **(17)**.

La asociación entre LCV y necrosis acral extensa ha sido ocasional. Tumay y colaboradores **(18)** realizaron una revisión sistemática de casos sobre vasculitis y terapia blanco-dirigida en cáncer, encontrando que la púrpura palpable es una manifestación cutánea relativamente común. Las biopsias de piel de los pacientes revelaron signos de VCL, y el riñón suele ser el órgano afectado con mayor frecuencia, como ocurrió en nuestro caso. Como conclusión, el estudio propuso estudiar y excluir múltiples orígenes potenciales antes de considerar la presencia de un efecto adverso relacionado con el tratamiento médico del cáncer. Respecto del tratamiento, los esteroides fueron la intervención primaria usual, reservando el uso de la ciclofosfamida oral o endovenosa, el micofenolato, la colchicina y la dapsona como intervenciones posteriores y complementarias. La ulcera talar evolutiva de nuestro paciente resultó refractaria a los esteroides, y el uso continuado del micofenolato generó toxicidad significativa. Fue por esto por lo que se utilizó rituximab, medicamento que permite lograr un rápido balance y regulación de la respuesta Th1/Th2 **(19)**. En pacientes con crioglobulinemia mixta (CM), el rituximab permite una rápida respuesta de las lesiones cutáneas indolentes al uso de esteroides (<3 meses), así como la resolución del compromiso renal (1-6 meses). Globalmente, la tasa de respuesta del compromiso cutáneo, renal y neurológico de la CM ha sido del 90%, 75% y 80%, respectivamente **(20)**. Un estudio publicado por Sneller y colaboradores determinó una clara superioridad con el rituximab versus la terapia convencional con esteroides (83% vs. 8%; p < 0,0001) **(21)**. Datos similares se han reportado para el tocilizumab.

La complejidad de este tipo de eventos adversos requiere una evaluación multidisciplinaria que integre el conocimiento de la dermatología on-

cológica y la oncología. Buena parte de las manifestaciones cutáneas suelen ser subestimadas y, de forma similar, la severidad se relaciona con la supresión temporal o permanente de la inmunoterapia **(12,23,24)**. Es importante resaltar la necesidad de realizar pruebas específicas según la etiología presuntiva incluyendo serología para enfermedades infecciones, niveles de inmunoglobulinas y de complemento, anticuerpos antinucleares, factor reumatoide, anticuerpos anticitoplasma neutrófilos, crioglobulinas y anti-CPP, entre otros. También la biopsia de piel que sigue siendo fundamental para confirmar el diagnóstico de vasculitis cutánea **(23,24)**. La inmunofluorescencia directa contribuye con un diagnóstico preciso y permite diferenciar la LCV de trastornos pseudovasculíticos. A través de este reporte, esperamos que aumente la curiosidad alrededor del diagnóstico y manejo de las complicaciones secundarias a la inmunoterapia contra el cáncer.

Referencias

1. *Fraticelli, P., Benfaremo, D. & Gabrielli, A. Diagnosis and management of leukocytoclastic vasculitis. Intern Emerg Med. 2021;16:831–841. https:// doi.org/10.1007/s11739-021-02688-x*
2. *Amrita Arora, David A. Wetter, Tania M. Gonzalez-Santiago, Mark D.P. Davis, Christine M. Lohse,Incidence of Leukocytoclastic Vasculitis, 1996 to 2010: A Population-Based Study in Olmsted County, Minnesota,Mayo Clinic Proceedings, 2014;89(11):1515-1524. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.04.015.*
3. *Töpfer K., Kempe S., Müller N. Tumor evasion from T cell surveillance. J Biomed Biotechnol. 2011;2011:918471.*
4. *Hedge P.S., Karanikas V., Evans S. The where, the when, and the how of immune monitoring for cancer immunotherapies in the era of checkpoint inhibition. Clin Cancer Res. 2016;22(8):1865-74.*
5. *Tomelleri A, Campochiaro C, De Luca G, Cavalli G, Dagna L. Anti-PD1 therapy-associated cutaneous leucocytoclastic vasculitis: A case series, Eur J Intern Med. 2018;57:e11- e12. https://doi.org/10.1016/j. ejim.2018.07.023.*
6. *Thomas A, Jayan A, Chang Y, Svetgoff R, Datar S, Memula V, et al. Pembrolizumab-associated acral necrosis and esophageal necrosis. Curr Probl Cancer Case Rep. 2022;8:100193. https://doi.org/10.1016/j.cpccr.2022.100193.*
7. *Khaddour, K., Singh, V., & Shayuk, M. Acral vascular necrosis associated with immune-check point inhibitors: case report with literature review. BMC Cancer. 2019;19(1):1-6.*
8. *Daxini A, Cronin K, Sreih AG. Vasculitis associated with immune checkpoint inhibitors-a systematic review. Clin Rheumatol. 2018;37(9):2579-2584. doi: 10.1007/s10067-018-4177-0.*
9. *Loricera J, Calvo-Río V, Ortiz-Sanjuán F, González-López MA, Fernández-Llaca H, et al. The spectrum of paraneoplastic cutaneous vasculitis in a defined population: incidence and clinical features. Medicine (Baltimore). 2013;92(6):331-343.*
10. *Yap BJM, Lai-Foenander AS, Goh BH, Ong YS, Duangjai A, Saokaew S, et al. Unraveling the Immunopathogenesis and Genetic Variants in Vasculitis Toward Development of Personalized Medicine. Front Cardiovasc Med. 2021;8:732369. doi: 10.3389/fcvm.2021.732369.*
11. *Demirkesen C. Approach to cutaneous vasculitides with special emphasis on small vessel vasculitis: histopathology and direct immunofluorescence. Curr Opin Rheumatol. 2017;29:39–44. doi: 10.1097/BOR.0000000000000346*
12. *Gambichler T, Kulik MA, Skrygan M, Rooms I, Höxtermann S. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis: the role of lymphocytes and related immune markers. Postepy Dermatol Alergol. 2017;4:299–305. doi: 10.5114/ada.2017.69307*
13. *Marzano AV, Vezzoli P, Berti E. Skin involvement in cutaneous and systemic vasculitis. Autoimmun Rev. 2013;12:467–76. doi: 10.1016/j.autrev.2012.08.005*
14. *Simmonds M, Gough S. The HLA Region and autoimmune disease: associations and mechanisms of action. Curr Genomics. 2007;8:453–65. doi: 10.2174/138920207783591690*
15. *Gregersen JW, Erikstrup C, Ivarsen P, Glerup R, Krarup E, Keller KK, et al. PR3-ANCA-associated vasculitis is associated with a specific motif in the peptide-binding cleft of HLA-DP molecules. Rheumatology. 2019;58:1942–9. doi: 10.1093/rheumatology/kez111*
16. *Castillo B, Gibbs J, Brohl AS, Seminario-Vidal L. Checkpoint inhibitor-associated cutaneous small vessel vasculitis. JAAD Case Rep. 2018;4(7):675-677. doi: 10.1016/j.jdcr.2018.05.020.*
17. *Ho B, Larkin J, Heelan K. Checkpoint Inhibitor-associated Cutaneous Small Vessel Vasculitis: A Review of the Literature. J Immunother. 2021;44(3):118-121. doi: 10.1097/CJI.0000000000000352.*
18. *Ak T, Durmus RB, Onel M. Cutaneous vasculitis associated with molecular tergeted therapies: systematic review of the literature. Clin Rheumatol. 2023;42(2):339-357. doi: 10.1007/s10067-022- 06406-6.*

19. *Saadoun D, Rosenzwajg M, Landau D, Piette JC, Klatzmann D, Cacoub P. Restoration of pe¬ripheral immune homeostasis after rituximab in mixed cryoglobulinemia vasculitis. Blood. 2008;111(11):5334-41. doi: 10.1182/ blood-2007-11-122713.*

20. *De Vita S, Quartuccio L, Isola M, Mazzaro C, Scaini P, Lenzi M, et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. Arthritis Rheum. 2012;64(3):843-53. doi: 10.1002/art.34331.*

21. *Sneller MC, Hu Z, Langford CA. A randomized controlled trial of rituximab following failure of antiviral therapy for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis. Arthritis Rheum. 2012;64(3):835-42. doi: 10.1002/art.34322.*

22. *Sneller MC, Hu Z, Langford CA. A randomized controlled trial of rituximab following failure of antiviral therapy for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis. Arthritis Rheum. 2012;64(3):835-42. doi: 10.1002/art.34322.*

23. *Rosen AC, Case EC, Dusza SW, Balagula Y, Gordon J, West DP, Lacouture ME. Impact of dermatologic ad-verse events on quality of life in 283 cancer patients: a questionnaire study in a dermatology referral cli¬nic. Am J Clin Dermatol. 2013;14(4):327-33. doi: 10.1007/s40257-013-0021-0.*

24. *Lacouture M, Sibaud V. Toxic Side Effects of Targeted Therapies and Immunotherapies Affecting the Skin, Oral Mucosa, Hair, and Nails. Am J Clin Dermatol. 2018;19(Suppl 1):31-39. doi: 10.1007/s40257- 018-0384-3.*

CASOS CLÍNICOS

Metástasis coroidea y cutánea en un paciente con mesotelioma pleural maligno

Choroidal and cutaneous metastasis in a patient with malignant pleural mesothelioma

Vaneza Ávila[1,2], Leonardo Rojas[2,3], Jairo Zuluaga[2,3], Lucía Viola[2,3], Stella Martínez[2,3], Alejandro González-Motta[2,4], Iván Bobadilla[2,4], Alejandro Ruíz-Patiño[2,3], Natalia Sánchez[1,2], Pedro Felipe Salazar[5], Oscar Arrieta[6], Andrés F. Cardona[1,3]

1. Instituto de Investigación y Educación, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC).
2. Grupo de Investigación GIGA, CTIC/Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.
3. Unidad Oncología Torácica, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC).
4. Unidad Funcional Asistencial Radioterapia, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC).
5. Oftalologo oncólogo, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC).
6. Unidad Oncología Torácica, Instituto Nacional de Cancerología – INCaN, Ciudad de México, México.

Resumen

El mesotelioma pleural (MP) ha sido descrita desde principios de los años 90s como una enfermedad con capacidad de invasión locorregional predominantemente. Con el panorama cambiante del diagnóstico y tratamiento del cáncer, se han publicado múltiples informes de casos con metástasis inusuales. El ojo es un sitio poco común para la diseminación de las neoplasias debido a la ausencia de drenaje linfáticos. Las metástasis a las estructuras oculares se producen por diseminación hematógena; por lo tanto, las estructuras del ojo con mejor suministro vascular tienen una mayor probabilidad de verse afectadas. Las metástasis cutáneas a distancia también son una afección inusual que refleja la migración activa de células tumorales circulantes. Presentamos el caso de una mujer con MP que presentó metástasis oculares tratadas con radiocirugía y lesiones cutáneas documentadas tras una supervivencia prolongada.

Palabras clave: Metástasis Coroidea; Mesotelioma Pleural Maligno; Mutación BAP1.

Recibido:
Enero 15, 2024

Aceptado:
Enero 18, 2024

Correspondencia:
acardona@fctic.org

DOI: 10.56050/01205498.2390

Abstract

Pleural mesothelioma (PM) has been historically documented as a locally infiltrative disease in large series since the early 1990s. With the changing landscape of cancer diagnosis and treatment, increased areas of unusual metastases have been published as case reports. The eye is a rare site for disseminated malignancy because of the absence of a lymphatic system. Metastases to the ocular structures occur by hematogenous spread; therefore, the parts of the eye with the best vascular supply are most likely to be affected. Distant cutaneous metastases are also an unusual condition reflecting the active migration of circulating tumor cells. We present the case of a woman with a PM who had an ocular metastases treated with radiosurgery and skin lesions documented after prolonged survival.

Keywords: Choroidal Metastases; Malignant Pleural Mesothelioma; BAP 1 Mutations.

Introducción

El mesotelioma pleural (MP) es una neoplasia agresiva derivada de mesodermo embrionario (como la pleura, pericardio, peritoneo, túnica vaginalis) **(1)**. En cerca del 80% de los MPs hay una relación causa-efecto por exposición laboral o ambiental al asbesto **(2)**. De acuerdo con las estimaciones hechas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) cada año mueren más de 100.000 personas por enfermedades relacionadas con el crisotilo, uno de los tipos de fibra de asbesto más relacionados con el MP. Globalmente, en 2020 se notificaron 30.870 casos incidentes de MP, con una tasa relativa ajustada por edad (del inglés, *age-standarized rate* – ASR) de 0,30 por 100.000 personas. La ASRs **más** elevadas se encontraron en el norte de Europa **(1,4)**, Australia y Nueva Zelanda **(1,3)**, y el sur de África (0,55). Por el contrario, las más bajas se encontraron en el Caribe (0,05), África oriental y occidental (0,06), y Asia central y meridional (0,10) **(3)**. En Colombia, se estima que en el sector formal más de 92.000 personas podrían tener exposición ocupacional al asbesto **(4)**. Aunque el gobierno nacional no cuenta con registros oficiales sobre el uso industrial del asbesto, estudios recientes indican que la cantidad de asbesto utilizado en el país excedía en 2016 las 24.000 toneladas/año **(5)**. Localmente, el número de casos nuevos de mesotelioma pasó de 55 a 125 entre 1990 y 2016, y en Bogotá, de 13 a 33 casos en el mismo período. Según el Instituto Nacional de Cancerología (INC), se estiman cerca de 80-100 muertes por mesotelioma en todo el país **(5)**.

La biopsia líquida de diversos fluidos biológicos (plasma y suero, orina, saliva, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, ascitis, heces) representa una poderosa herramienta para el diagnóstico, la detección, la evaluación del pronóstico y la estratificación no invasiva de los pacientes con cáncer. Estas pruebas se basan en el hecho de que las células tumorales liberan moléculas (proteínas, ADN, ARN), CTCs y vesículas extracelulares (EV) que pueden usarse como biomarcadores **(6)**. Para el caso del MP la valoración de algunas proteínas tumorales circulantes como la mesotelina, la osteopontina y la fibulina 3 se han utilizado como parte del seguimiento y para valorar el pronóstico de la enfermedad **(6)**. Hasta el momento, CellSEARCH es la única prueba aprobada por la Federal Drug Administrations (FDA) para capturar y contar CTCs en tumores sólidos. Este método consiste en el uso de partículas magnéticas recubiertas con anticuerpos dirigidos contra la molécula de adhesión de las células epiteliales (EpCAM), un antígeno presente en la mayoría de las células tumorales epiteliales **(7)**. No obstante, el CellSEARCH ha demostrado una baja sensibilidad para el diagnóstico del MP **(8)**. Hace poco, Chikaishi et al. desarrolla-

ron un "chip-CTC" capaz de capturar las CTCs negativas para Ep-Cam y con reactividad para la podoplanina **(9)**, una glicoproteína transmembrana de tipo mucina cuya expresión aumenta en células malignas de origen mesotelial **(10)**.

Las metástasis intraoculares y cutáneas son eventos raros que ocurren en menos del 10% de los tumores sólidos **(11,12)**. La mayoría de las lesiones oculares afectan la coroides (88%) y se relacionan con el cáncer de seno (47%), pulmón (21%), tumores del tracto gastrointestinal (4%), y en menor proporción con neoplasias renales, de próstata y con el melanoma **(13)**. Por otra parte, las lesiones cutáneas relacionadas con el MP suelen asociarse con la diseminación regional a través de los linfáticos, con la extensión directa del tumor en las cicatrices quirúrgicas y por diseminación hematógena, evento reportado en menos de 50 casos en la literatura médica **(15,16)**. El mecanismo primario para el desarrollo de las metástasis coroideas es la teoría de la "semilla y suelo" relacionada con la densidad de los capilares fenestrados que permiten el desarrollo de un microambiente tumoral que favorece la implantación **(17)**. La presentación clínica suele ser variable y depende de la localización y el grado de invasión coroidea. El 15% de los casos son asintomáticos, mientras el resto manifiestan perdida súbita de la visión, metamorfopsia, fosfenos, diplopía, dolor ocular y ojo rojo, hallazgos causados por el efecto de masa, el incremento del fluido subretiniano, el edema y el desprendimiento de la retina **(17)**. El tratamiento usual de las lesiones oculares incluye la terapia local con fotodinamia, la radiocirugía y el control sistémico del tumor primario **(18)**. A continuación, se presenta el caso de una mujer con MP metastásico tratada con múltiples intervenciones sistémicas que desarrolló lesiones coroideas y cutáneas sincrónicas. También se discuten los hallazgos clínicos, patológicos y la documentación de células tumorales circulantes (CTC) con capturadas con el CTC-Chip recubierto con un anticuerpo antipodoplaina.

Descripción del caso

Se describe el caso de una mujer de 73 años con antecedente de un carcinoma in situ de seno izquierda tratado en 1999 con cuadrantectomía más radioterapia. Tienes ademas antecedente de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica por exposición al humo por combustión del tabaco (IPA 7), hipertensión arterial, síndrome de Sjogren, hipotiroidismo e infección urinaria a repetición. En la infancia, tuvo exposición familiar a asbesto (aproximadamente por cinco años), su hermana padeció un cáncer de seno y un hermano tuvo cáncer gástrico temprano. La sintomatología respiratoria inició en 2017 cuando tuvo tos seca que inicialmente se asoció a una neumonía adquirida en comunidad. En marzo de 2020 presentó intensificación de las manifestaciones descritas por lo que se realizó una TAC de tórax que encontró engrosamiento peribroncovascular de los septos interlobulillares de ambos lóbulos inferiores, engrosamiento nodular de la pleura parietal derecha, compromiso cisural y múltiples adenopatías prevasculares, paratraqueales, subcarinales e hiliares bilaterales de hasta 32 mm. Adicionalmente, una lesión ósea de aspecto blástico en T11 (T2N3M1 por compromiso pulmonar y óseo). Días después, una nueva secuencia tomográfica del tórax reportó una consolidación parenquimatosa del lóbulo inferior derecho, disminución del volumen del órgano y elevación del hemidiafragma. El mismo mes, fue llevada a una biopsia por toracoscopia que encontró un mesotelioma pleural de patrón epitelioide con invasión linfovascular, expresión de calretinina, Ck coctel y PD-L1 (>1%). Además, negatividad para Ck5/6, Ck7, Ck20, TTF1, napsina, CDX2, RCC y glipican. La valoración poligénica basal por Next Generation Sequencing (NGS) encontró alteraciones en BAP1 p.Glu630fsX23, SUZ12 c.1437_1437+2del, ZFHX3 p.S794Rfs*30 y un TMB (Tumor Mutational Burden) de 1,08 Muts/Mb.

Después del diagnóstico tuvo disfagia por compresión esofágica extrínseca, motivo por el que inició el tratamiento con radioterapia de intensidad modulada (IMRT, por sus siglas en ingles) mediastinal fracciones de 300 cGy/día para una dosis total de 3.000 cGy. En mayo de 2020 inició tratamiento sistémico con Carboplatino/Pemetrexed/Bevacizumab/Denosumab completando 17 ciclos en respuesta parcial en julio de 2021. Suspendió el tratamiento tras presentar un episodio de infección

por SARS-CoV-2 moderada y en diciembre de ese mismo año se documentó progresión pleuropulmonar. En enero de 2022 inició tratamiento con Nivolumab como intervención de segunda línea completando cuatro ciclos en abril, momento en el que tuvo declinación funcional por progresión de la enfermedad con aparición de múltiples micronódulos pulmonares. Se decidió entonces cambio a una tercera línea con gemcitabina/ramucirumab, combinación con la que logró rápida reducción de la enfermedad medible y mejoría clínica. Mantuvo dicha intervención hasta noviembre del 2022, cuando tuvo crecimiento de la enfermedad nodular pulmonar y ganglionar mediastinal. Recibió vinorelbina como cuarta línea de manejo sistémico a partir de diciembre de 2022 completando hasta la fecha 15 series diferidas con respuesta de la enfermedad pleuropulmonar y ganglionar (La **Figura 1** muestra la evolución de la enfermedad durante los 42 meses de supervivencia). Sin embargo, en septiembre de 2023 tuvo visión borrosa y un escotoma temporal en el ojo derecho (OD) debido a la presencia de dos lesiones coroideas de aspecto metastásico. La **Figura 2** muestra los hallazgos de la angiografía por fluorescencia y de la Tomografía Óptica Coherente que informaron una lesión subretiniana superotemporal compatible con una metástasis coroidea. Recientemente se realizó tratamiento con radiocirugía robótica estereotáxica con Cyberknife S7® (Accuray Inc., Sunnyvale, CA), para este tratamiento se hizo una adquisición y fusion de imágenes de resonancia magnética cerebral y tomografía axial computarizada de simulación, ambas con el ojo anestesiado con bloqueo ocular retrobulbar que permitiera una mirada en posición fija y evitara movimientos durante la entrega del tratamiento y con una máscara termoplástica de inmovilización Civco® Radiotherapy (Kalona, USA), se planeó para entregar una dosis única de 2000 cGy con una isodosis del 70% en el Planning Target Volume (PTV, por su sigla en inglés). El volumen del tratamiento se definió con la imagen de resonancia magnética con gadolinio con cortes de 1 mm fusionado con el tac de simulación con cortes finos de 1 mm unido a la información clínica y de la ecografía ocular como el tumor coroideo. Se dio un margen de 1 mm del Gross Tumor Volume(GTV, por sus sigla en inglés) al PTV. La planeación del tratamiento se realizó mediante un algoritmo de planeación inversa no isocentrico con el software de planeación Precision® (Accuray Inc., Sunnyvale, CA). Se decidió realizar el tratamiento con Cyberknife ya que este permite entregar la radiación con un acelerador lineal de 6-MV montado en un sistema robótico guiada por imágenes con rayos X que permite correcciones automáticas

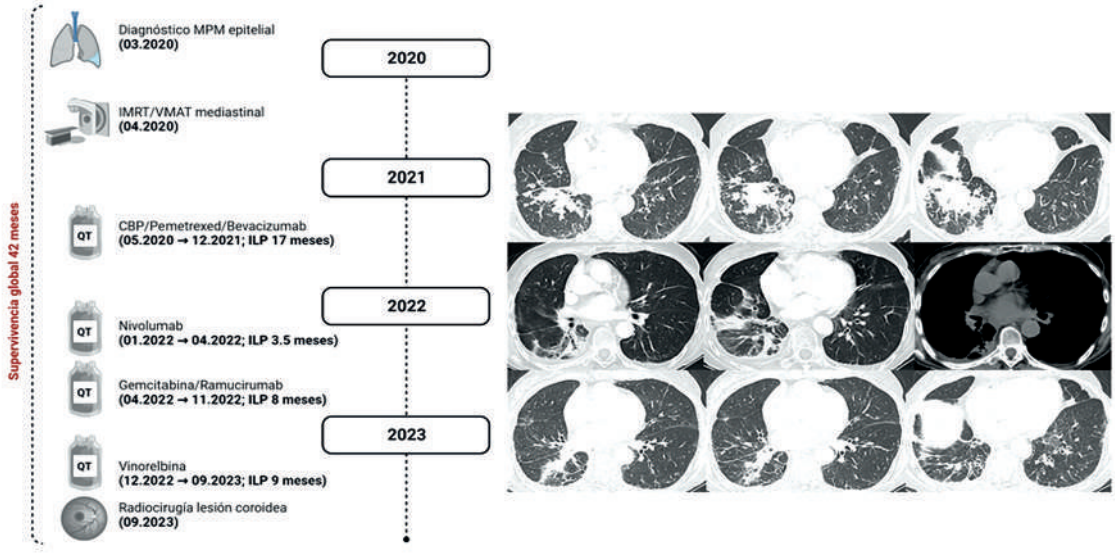


Figura 1. Línea de tiempo que muestra la evolución de la enfermedad incluyendo las diversas intervenciones terapéuticas realizadas desde 2020.

movimientos traslacionales y rotacionales intratratamiento con una precisión submilimétrica, la paciente presenta con mejoría del componente visual secundario (**Figura 2D**) **(19)**.

Además de la lesión ocular se encontró una pápula con bordes violáceos elevados en el antebrazo derecha compatible con una metástasis cutánea solitaria confirmada por biopsia excisional que en análisis patológico convencional encontró células tumorales con patrón epitelioide en la dermis. En la misma muestra, la tinción de calretinina resultó positiva (**Figura 3**). Para intentar capturar algunas células tumorales circulantes (CTCs) incluidas aquellas sin la expresión de EpCAM se hizo un estudio en sangre utilizando un sistema de microfluidos (Chip-CTC) que utiliza diferentes anticuerpos de fácil conjugación **(19)**. La prueba incluyó un anticuerpo antipodoplanina común (clon E-1) que permitió capturar CTCs fácilmente (**Figura 4**). En el momento, la paciente se encuentra estable manteniendo el control de la enfermedad pleuropulmonar con el alcaloide de la vinca.

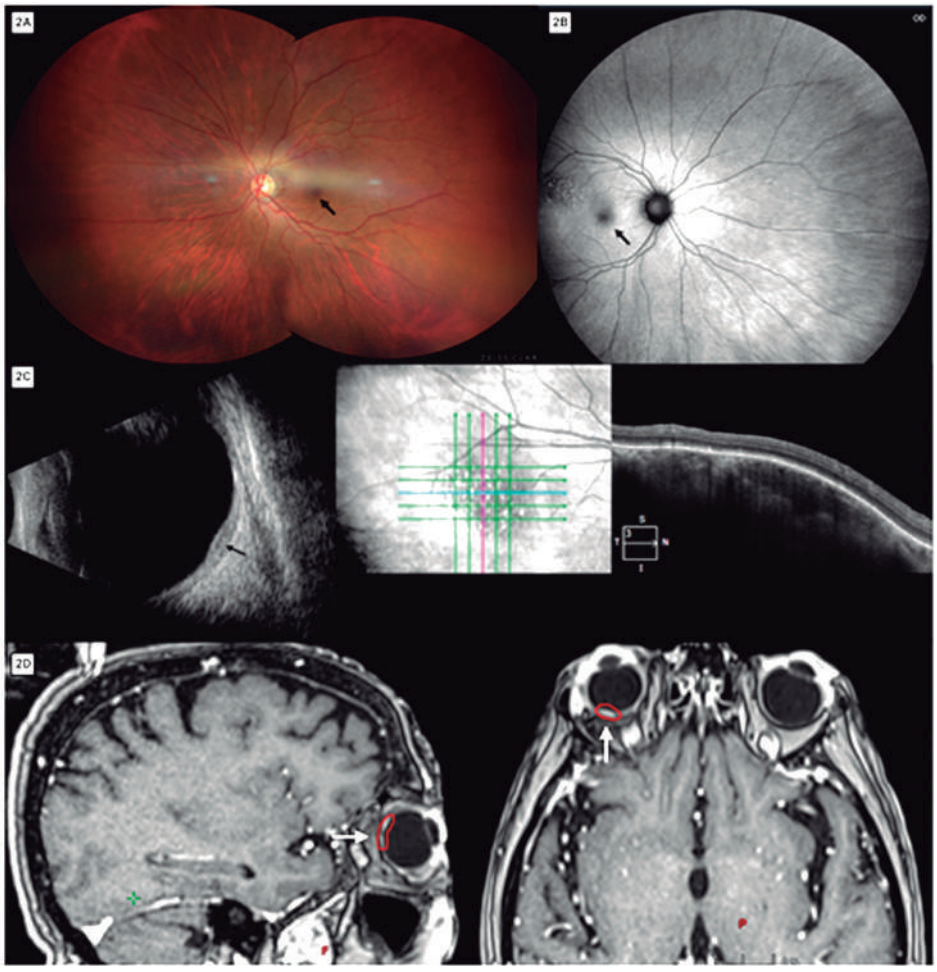


Figura 2A y B. Angiografía por fluorescencia del OD (agosto de 2023) donde se evidenció atrofia peripapilar y lesión subretiniana en la periferia superotemporal con pigmento de patrón moteado que corresponde con metástasis coroideas. La ecografía ocular complementaria (**Figura 2C**) demostró engrosamiento retinocoroideo en el sector temporal próximo al área macular de 4,4 mm en extensión y otra accesoria en el ecuador superior de 4,9 mm. Ambas lesiones presentan baja elevación y sugieren compromiso metastásico coroideo. La evaluación por Tomografía Óptica Coherente (OCT) confirmó la lesión subretiniana localizada en el cuadrante superotemporal del OD con cambios en la capa de fotoreceptores y pigmentarios. La **Figura 2D** muestra la programación de la radiocirugía robótica con Cyberknife.

Discusión

Diversos estudios clínicos recientes han modificado la historia natural del MP mejorando la SG, evento que favorece una evolución biológica heterogénea y nuevos sitios de metástasis. Desde nuestro conocimiento, este es el primer caso reportado con lesiones tumorales sincrónicas atípicas a nivel ocular y cutáneo, hallazgo asociado a la presencia de CTCs después de múltiples líneas de tratamiento sistémico. Previamente, Teh et al. informaron un caso de MP con lesiones coroideas bilaterales que debutaron con pérdida súbita de la visión tratadas con radioterapia fraccionada orbitaria bilateral que permitió la recuperación parcial de la visión **(20)**. Actualmente, el tratamiento multimodal de las metástasis coroideas incluye el uso de la radioterapia convencional (30-40 Gy en fracciones de 2-3 Gy/día), la braquiterapia con placas usando I^{125} con una dosis terapéutica entre 45-70 Gy (lesiones únicas de ubicación anterior), la terapia con protones y la radiocirugía corporal estereotáxica (12–25 Gy) La cual es una técnica que permite una entrega de una alta cantidad de radiación en 1-5 sesiones de tratamiento usualmente con el objetivo de alcanzar una dosis total de 12–30 Gy sobre el blanco tumoral coroideo **(21)**. El objetivo principal del manejo de las lesiones oculares es restaurar la capacidad visual o detener el deterioro de la misma considerando la expectativa de vida y el número de metástasis. El tratamiento con radioterapia externa fraccionada o con radiocirugía logra una respuesta estable o mejoría de la visión en un 50-80% de los casos **(21)**.

La radiocirugía robótica con Cyberknife es una opción de radioterapia externa con la cual se han tratado de forma exitosa melanomas uveales y metástasis coroideas logrando preservación de la visión y mejoría de la misma siendo más conveniente que la radioterapia externa para el paciente por el menor número de visitas al hospital y menos invasiva que otras alternativas de radiocirugía al no requerir un marco de fijación externa. Esta técnica de radiocirugía robótica permite el tratamiento en una sola sesión y permite al mismo tiempo mantener el tratamiento dentro de los límites de seguridad que no superen la dosis de tolerancia de estructuras a riesgo para efectos secundarios como retinopatía por radiación, papilopatía o el glaucoma neovascular coroideas **(21)**.

El objetivo principal del manejo de las lesiones oculares es restaurar la capacidad visual considerando la expectativa de vida y el número de metástasis. Otras intervenciones incluyen la terapia fotodinámica (utilizando veteporfina, compuesto dispuesto para el manejo de los hemangiomas coroideos circunscritos) con lase 689-nm y la in-

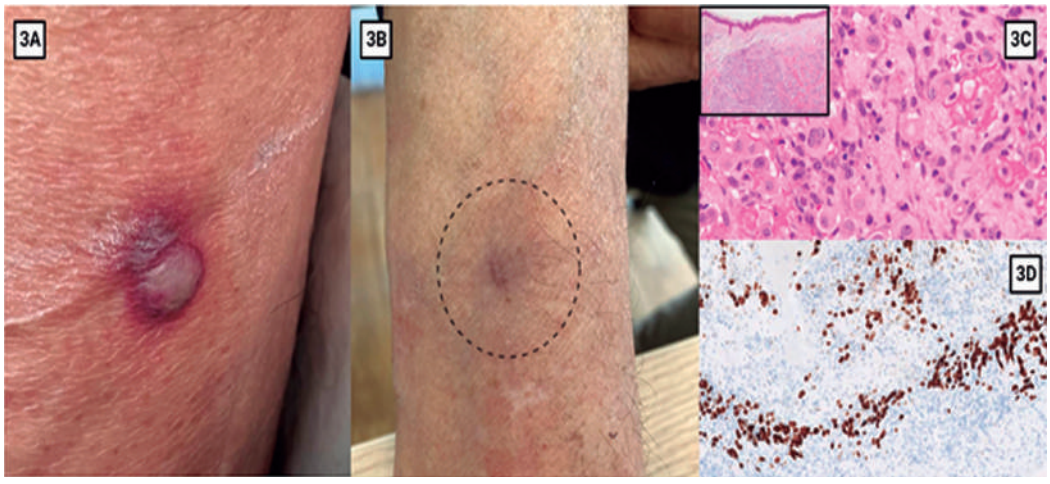


Figura 3A. Pápula circunscrita con bordes violáceos, elevados y bien definidos localizada en el antebrazo derecho de aparición sincrónica con la lesión coroidea del OD. **3B**. Área de resección de la lesión dérmica. **3C.** Tinción de hematoxilina y eosina del nódulo cutáneo que demuestra zona nodular circunscrita con proliferación de células tumorales con patrón epitelioide en la dermis (x40). La metástasis cutánea presenta estructuras pseudoglandulares con atipia citológica y mitosis (x200). **3D.** tinción de calretinina positiva (x200).

yección intravítrea de inhibidores del VEFG (del inglés, Vascular Endothelial Growth Factor) (22). La terapia fotodinámica esta circunscrita para las lesiones coroideas retroecuatoriales que tienen un espesor <3 mm y un diámetro <10 mm **(24)**. La terapia sistémica para el MP también es una opción viable dada la presencia de múltiples capilares fenestrados en la coroides, disposición anatómica que aumenta la permeabilidad vascular permitiendo la acción directa de los medicamentos citotóxicos y de la terapia blanco-dirigida. Es en el caso del cáncer de pulmón de células no pequeñas, donde el uso de algunos agentes de quimioterapia alcanza tasas de respuesta a nivel ocular cercanas al 70% **(23)**.

Las metástasis cutáneas del MP por diseminación hematógena son raras. Recientemente, Ward et al. Reportaron el análisis de 20 casos no relacionados con extensión directa o diseminación regional **(14)**. El tiempo medio desde el diagnóstico del MP hasta el hallazgo de las lesiones subcutáneas fue de 6 meses y el sitio más comúnmente afectado fue la cara, seguido del cuero cabelludo y el tórax. La mayoría de las lesiones cutáneas derivadas del mesotelioma son de origen pleural (85%), el 60% de los casos derivan del subtipo epitelioide, mientras el 23% y 17% tienen un linaje sarcomatoide o bifásico, respectivamente. La mayoría de las lesiones cutáneas resultan positivas para calretinina citoqueratinas (especialmente CK 5/6 y CK 7), vimentina, antígeno de membrana epitelial (EMA), trombomodulina, HMBE-1 y WT-1 **(14)**.

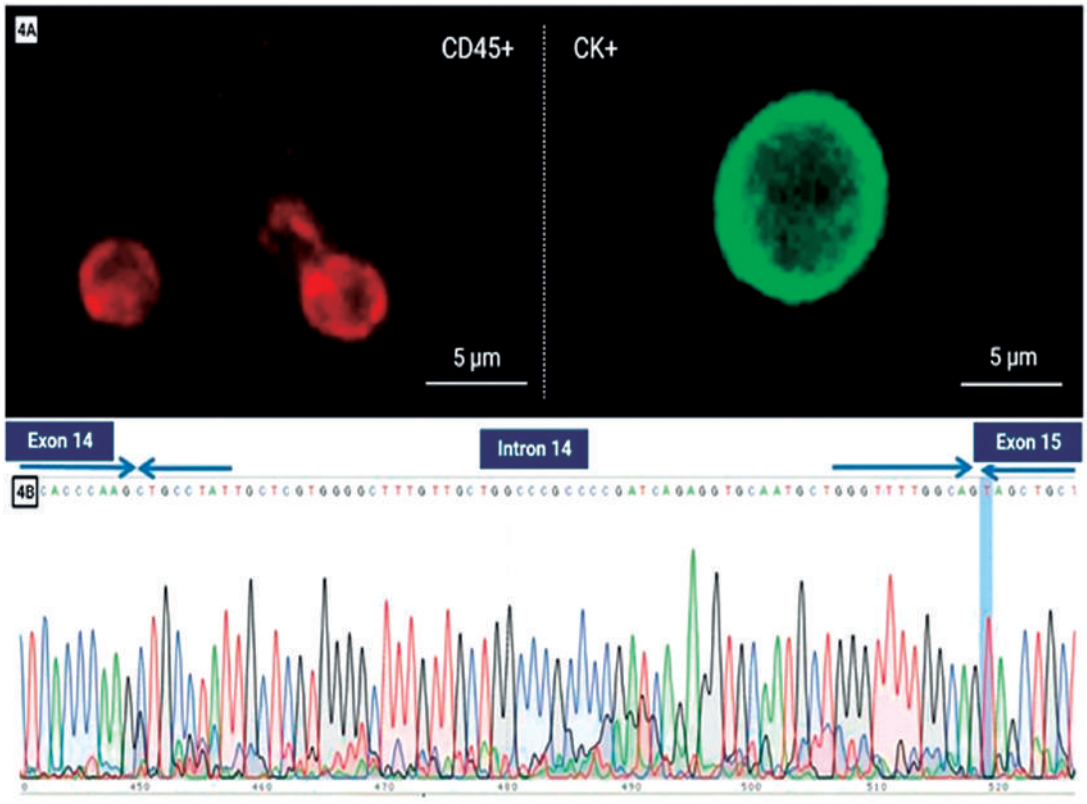


Figura 4A. Detección de células tumorales circulantes de MP capturadas con el chip-CTC recubierto con un anticuerpo antipodoplanina (clon NZ-1.2, Invitrogen Podoplanin Monoclonal Antibody MA516267). Una muestra de sangre periférica (2 ml) se aplicó al chip NZ1.2 y al E1. Las células capturadas en el chip CTC se tiñeron con un anticuerpo anti-citoqueratina (CK) (policlonal de conejo; Abcam, Cambridge, MA, EE. UU.) seguido de la incubación con un anticuerpo conjugado IgG anti-conejo (Alexa Fluor® 594, Thermo Fisher Scientific Inc.) más un anticuerpo anti-CD45 (monoclonal de rata, clon YTH24.5; Abcam) seguido de incubación con un anticuerpo conjugado IgG anti-ratón (Alexa Fluor® 488, Thermo Fisher Scientific Inc.). Cada célula con morfología redonda u ovalada, y con una tinción positiva para CK en el citoplasma y negativa para CD45 se consideró una célula tumoral circulante. **4B.** La secuenciación de cADN reveló la mutación p.Glu630fsX23.

La biopsia líquida es una herramienta útil para el diagnóstico, la detección y la evaluación del pronóstico en cáncer. Un estudio realizado por Yoneda et al. evaluaron las CTCs en una pequeña cohorte de 16 pacientes con MP utilizando CellSearch y CTC-chip **(24)**. El CTIC-chip funcionó mejor que CellSEARCH y demostró un valor diagnóstico significativo para discriminar entre enfermedad temprana y avanzada (AUC = 0,851) **(25)**. En nuestro caso, la migración hematógena de las CTCs favoreció la afectación ocular y cutánea, hipótesis demostrada a través del asilamiento realizado por el CTC-Chip.

Los procesos que favorecen el desarrollo del cáncer por exposición al asbesto se podrían resumir en la presencia de un microambiente con inflamación persistente y estrés oxidativo crónico, alteraciones genotóxicas, y anomalías cromosómicas y epigenéticas **(26)**. Estas alteraciones promueven la activación de vías de regulación del ciclo celular, la inactivación de genes supresores de tumor, la resistencia a la apoptosis, y la inestabilidad genómica, entre otras **(27)**. Las fibras de asbesto generan especies reactivas de oxígeno (ROS) y de nitrógeno (RNO) que se asocian con el daño celular y la mutagenicidad **(28)**. Una vez ingresan las fibras de asbesto al organismo, los macrófagos liberan factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), inducen la expresión del receptor TNF-α (TNF-R1) en la superficie de la célula mesotelial y activan la vía del factor nuclear kB (NF-kB) facilitando la proliferación celular y la inhibición de la apoptosis **(29)**. Adicionalmente, las fibras de asbesto que no pueden ser fagocitadas por los macrófagos se movilizan hacia la pleura por vía linfática desencadenando la secreción de la proteína del grupo de alta movilidad B1 (HMGB1) y la activación de la vía de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), que tiene un papel fundamental en la regulación del ciclo celular, múltiples vías metabólicas y la apoptosis, entre muchos otros procesos **(30)**. Las anomalías genéticas complejas más frecuentes inducidas por el asbesto incluyen las mutaciones en el gen inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina 2A (CDKN2A), el gen de la neurofibromina 2 (Merlin) (NF2), y el gen de la proteína 1 asociada a BRCA1 (BAP1) (31). BAP1 es una deubiquitinasa nuclear, que pertenece a la familia de la ubiquitina C-terminal hidrolasa (UCH). La proteína posee una larga cola C-terminal, que contiene dos señales de localización nuclear (NLS1 en 656–661 y NLS2 en 717–722) y funciona como un gen supresor de tumor (32), posiblemente a través de tres o más mecanismos incluyendo la función del complejo deubiquitinasa represiva Polycomb (PR-DUB) que favorece la activación transcripcional de genes que regulan el crecimiento celular, por la corregulación de la transcripción vía factor 1 de la célula huésped (HCF-1), YY1 y E2F1, y por la modulación de varios procesos de reparación del ADN (32). Múltiples estudios previos han descrito la presencia de mutaciones somáticas en BAP1 en pacientes con MP (22%-68%), hallazgo que parece tener cierta relación con la ancestría **(33)**. En general, la inactivación de BAP1 en MP se logra principalmente mediante mutaciones y cambios en el número de copias del exón. Además, diferentes tipos de mutaciones conducen a que BAP1 carezca de localización nuclear, como lo ha demostrado la ausencia de tinción nuclear de BAP1 en todas las muestras mutadas **(34)**. En nuestro caso, se encontró la mutación BAP1 p.Glu630fsX23 (**Figura 4B**), que corresponde con el 15% de las alteraciones somáticas del gen en MP. La inestabilidad genómica y la inflamación protrumoral se han asociado con resistencia primaria a combinaciones de inmunoterapia y terapia antiangiogénica debido a regulación al alza de vías inmunosupresoras adaptativas que involucran IL6, CXCL8, VEGF y CTLA4 **(35)**. La adecuada caracterización biológica de los pacientes con MP constituye una oportunidad para estratificar de forma más eficientes las terapias.

Durante la última década se han realizado notables avances en el tratamiento sistémico del MP, intervenciones que han mejorado la mediana de supervivencia global (≈10 meses) y la proporción de pacientes vivos a 5 años (≈15%) **(12)**. Sin embargo, cerca de la tercera parte de los pacientes no son candidatos para recibir algún tratamiento antitumoral al momento del diagnóstico **(12,13)**. Recientemente, el estudio MARS2 (NCT02040272) que incluyó 335 pacientes desestimó la importancia clásica otorgada a la cirugía en los pacientes con MP **(36)**. Los resultados demostraron que la SG favoreció el uso del tratamiento sistémico sobre la

cirugía después de 42 meses de seguimiento (HR 1,42, IC95% 1,02-1,60; P=0,03) sin diferencias significativas respecto de la supervivencia libre de progresión (SLP; HR 0,9, IC95% 0,72-1,11; P=0,33). Además, se determinó que la cirugía aumenta el riesgo de eventos adversos grado 3 en 3,6 veces y disminuye la SG en 28% **(36)**. En oposición, el uso del bevacizumab (MAPS/IFCT-GFPC-0701) **(22)** y de la inmunoterapia con nivolumab/ipilimumab (CheckMate-743) **(37)** en primera línea permitió a una mejora significativa en la SG frente a la quimioterapia estándar (carboplatino/pemetrexed). La Federal Drug Administration (FDA, por su sigla en inglés) aprobó el uso de la combinación de nivolumab/ipilimumab en octubre de 2020 a partir de los resultados del experimento fase III que encontró que la inmunoterapia prolongó significativamente la SG alcanzando una mediana de 18,1 meses *vs.* 14,1 meses para la quimioterapia (HR 0,74, IC95% 0,6-0,91; P=0,0020) **(38)**. Esta información se tradujo en una tasa para la supervivencia global a 1 y 2 años del 68% y 41% para el nivolumab/ipilimumab, en comparación con 58% y 27% para la quimioterapia, respectivamente (38). El de la inmunoterapia fue más evidente en el subgrupo de pacientes con enfermedad no epitelioide (HR 0,46; IC95% 0,31-0,68) y entre aquellos con mayor expresión de PD-L1 (HR 0,69; IC95% 0,55-0,87) **(39)**. Otra aproximación terapéutica alternativa en primera línea de enfermedad avanzada irresecable y/o metastásica es el uso de combinaciones de quimioterapia basada en platinos con inmunoterapia. El estudio fase III IND227 (NCT02784171) demostró un beneficio significativo en SG con el uso de combinación de quimioterapia y pembrolizumab comparada con quimioterapia, con tasas de SG a 2 años del 39% **(40)**.

Diversos estudios han demostrado el efecto positivo de los inhibidores de VEGF, MET, EZH2 y FAK para disminuir la migración celular en mesotelioma **(41)**. El Tazemetostat parece prometedor por la pérdida de BAP1 que regula la expresión de EZH2, un componente del complejo represivo -2 (PRC2) involucrado en el silenciamiento epigenético y en múltiples **vías oncogénicas (42)**. Por otra parte, el apatinib suprimió efectivamente la migración e invasión subfrénica, hepática y a distancia en modelos PDX facilitando la infiltración linfocitaria y la necrosis por coagulación tumoral **(43)**. En una dimensión similar se encuentra el uso de los antiangiogénicos, especialmente del bevacizumab en primera línea **(22)** y del ramicirumab en combinación con gemcitabina en la segunda **(44)**. Otras intervenciones innovadoras como las terapias celulares adoptivas (CAR-T), oncovirales y el uso de vacunas de células dendríticas contra antígenos como la mesotelina (anetumab ravtansina) parecen prometedores **(1,19,26)**. Las metástasis oculares y cutáneas constituyen un hallazgo inusual en los pacientes con MP, y requiere un enfoque diagnóstico y terapéutico integral derivado de los resultados de otros tumores sólidos.

Referencias

1. *The global health dimensions of asbestos and asbestos-related diseases. Ind Health. 2016;54(1):87-91. Epub 2016/01/30.*
2. *Bernstein DM. The health risk of chrysotile asbestos. Current opinion in pulmonary medicine. 2014;20(4):366-70.*
3. *Huang J, Chan SC, Pang WS, Chow SH, Lok V, Zhang L, et al.; NCD Global Health Research Group, Association of Pacific Rim Universities (APRU). Global Incidence, Risk Factors, and Temporal Trends of Mesothelioma: A Population-Based Study. J Thorac Oncol. 2023 Jun;18(6):792-802. doi: 10.1016/j.jtho.2023.01.095.*
4. *INC. Boletín legislativo y político Junio de 2019 [Available from:https://www.cancer.gov.co/files/libros/archivos/Bolet%C3%ADn%20Asbesto%202019.pdf.*
5. *Ramos-Bonilla JP, Cely-García MF, Giraldo M, Comba P, Terracini B, Pasetto R, et al. An asbestos contaminated town in the vicinity of an asbestos-cement facility: The case study of Sibaté, Colombia. Environmental Res. 2019;176:108464.*
6. *Mathis T, Jardel P, Loria O, Delaunay B, Nguyen AM, Lanza F, et al. New concepts in the diagnosis and management of choroidal metastases. Prog Retin Eye Res. 2019 Jan;68:144-176.*
7. *Ghodasra DH, Demirci H. Photodynamic Therapy for Choroidal Metastasis. Am J Ophthalmol. 2016 Jan;161:104-9.e1-2. doi: 10.1016/j.ajo.2015.09.033.*
8. *Cavallari I, Urso L, Sharova E, Pasello G, Ciminale V. Liquid Biopsy in Malignant Pleural Mesothelioma: State of the Art, Pitfalls, and Perspectives. Front Oncol. 2019 Aug 14;9:740. doi: 10.3389/fonc.2019.00740.*

9. *Su DW, Nieva J. Biophysical technologies for understanding circulating tumor cell biology and metastasis. Transl Lung Cancer Res. 2017;6:473–85. doi: 10.21037/tlcr.2017.05.08*
10. *Pinton G, Manente AG, Moro L, Mutti L. Circulating tumor cells as a diagnostic test for malignant pleural mesothelioma. Expert Opin Med Diagn. 2012;6:171–3. doi: 10.1517/17530059.2012.676042*
11. *Qu Z, Liu J, Zhu L, Zhou Q. A Comprehensive Understanding of Choroidal Metastasis from Lung Cancer. Onco Targets Ther. 2021 Aug 12; 14:4451-4465. doi: 10.2147/OTT.S315532.*
12. *van Kooten JP, Belderbos RA, von der Thüsen JH, Aarts MJ, Verhoef C, Burgers JA, et al. Incidence, treatment and survival of malignant pleural and peritoneal mesothelioma: a population-based study. Thorax. 2022 Dec;77(12):1260-1267. doi: 10.1136/thoraxjnl-2021-217709.*
13. *de Boer NL, van Kooten JP, Damhuis RAM, Aerts JGJV, Verhoef C, Madsen EVE. Malignant Peritoneal Mesothelioma: Patterns of Care and Survival in the Netherlands: A Population-Based Study. Ann Surg Oncol. 2019 Dec;26(13):4222-4228. doi: 10.1245/s10434-019-07803-z.*
14. *Qu Z, Liu J, Zhu L, Zhou Q. A Comprehensive Understanding of Choroidal Metastasis from Lung Cancer. Onco Targets Ther. 2021 Aug 12; 14:4451-4465. doi: 10.2147/OTT.S315532.*
15. *Ward RE, Ali SA, Kuhar M. Epithelioid malignant mesothelioma metastatic to the skin: A case report and review of the literature. J Cutan Pathol. 2017 Dec;44(12):1057-1063. doi: 10.1111/cup.13026.*
16. *Mathis T, Jardel P, Loria O, et al. New concepts in the diagnosis and management of choroidal metastases. Prog Retin Eye Res. 2019; 68:144–176.*
17. *Shieh S, Grassi M, Schwarz JK, Cheney RT. Pleural mesothelioma with cutaneous extension to chest wall scars. J Cutan Pathol. 2004 Aug;31(7):497-501. doi: 10.1111/j.0303-6987.2004.00219.x.*
18. *Shields CL, Kalafatis NE, Gad M, Sen M, Laiton A, Silva AMV, Agrawal K, Lally SE, Shields JA. Metastatic tumours to the eye. Review of metastasis to the iris, ciliary body, choroid, retina, optic disc, vitreous, and/or lens capsule. Eye (Lond). 2023 Apr;37(5):809-814. doi: 10.1038/s41433-022-02015-4.*
19. *Riva G, Augugliaro M, Piperno G, Ferrari A, Rondi E, Vigorito S, Ciardo D, Orecchia R, Jereczek-Fossa BA. CyberKnife radiotherapy for orbital metastases: A single-center experience on 24 lesions. Eur J Ophthalmol. 2019 Jan;29(1):61-68);*
20. *Teh AY, Ball D, O'Day J, Cassumbhoy R. Bilateral choroidal metastases from mesothelioma. J Thorac Oncol. 2006 Sep;1(7):712-3.*
21. *Haidar YM, Korn BS, Rose MA. Complete regression of a choroidal metastasis secondary to breast cancer with stereotactic radiation: case report and review of literature. J Radiosurg SBRT. 2013;2(2):155-164).*
22. *Schmelter, V., Heidorn, S., Fuerweger, C. et al. Robotic assisted CyberKnife radiosurgery for the treatment of choroidal metastasis. Eye 35, 3376–3383 (2021).),*
23. *Zalcman G, Mazieres J, Margery J, Greillier L, Audigier-Valette C, Moro-Sibilot D, et al.; French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2016 Apr 2;387(10026):1405-1414. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01238-6.*
24. *Chikaishi Y, Yoneda K, Ohnaga T, Tanaka F. EpCAM-independent capture of circulating tumor cells with a 'universal CTC-chip'. Oncol Rep. (2017) 37:77–82. doi: 10.3892/or.2016.5235*
25. *Yoneda K, Kuwata T, Chikaishi Y, Mori M, Kanayama M, Takenaka M, et al. Detection of circulating tumor cells with a novel microfluidic system in malignant pleural mesothelioma. Cancer Sci. (2019) 110:726–33. doi: 10.1111/cas.13895*
26. *Konstantinidis L, Damato B. Intraocular Metastases--A Review. Asia Pac J Ophthalmol (Phila). 2017 Mar-Apr;6(2):208-214. doi: 10.22608/APO.201712.*
27. *Thariat J, Boudin L, Loria O, Nguyen AM, Kodjikian L, Mathis T. How to Manage a Patient with Ocular Metastases? Biomedicines. 2022 Nov 25;10(12):3044. doi: 10.3390/biomedicines10123044.*
28. *Nicolini F, Bocchini M, Bronte G, Delmonte A, Guidoboni M, CrinóL, Mazza M. Malignant Pleural Mesothelioma: State-of-the Art on current Therapies and Promises for the Future. Front. Oncol. 2020;9:1519. Doi: 10.3389/fonc.2019.015019.*
29. *Wadowski B, De Rienzo A, Bueno R. The Molecular Basis of Malignant Pleural Mesothelioma. Thorac Surg Clin. 2020 Nov;30(4):383-393. doi: 10.1016/j.thorsurg.2020.08.005.*
30. *Janes SM, Alrifai D, Fennell DA. Perspectives on the Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma. N Engl J Med. 2021 Sep 23;385(13):1207-1218. doi: 10.1056/NEJMra1912719.*
31. *Nasu M, Emi M, Pastorino S, Tanji M, Powers A, Luk H, et al. High Incidence of Somatic BAP1 alterations in sporadic malignant mesothelioma. J Thorac Oncol. 2015 Apr;10(4):565-76. doi: , 10.1097/JTO.0000000000000471.*
32. *Cheung M, Testa JR. BAP1, a tumor suppressor gene driving malignant mesothelioma. Transl Lung Cancer Res. 2017 Jun;6(3):270-278. doi: 10.21037/tlcr.2017.05.03.*

33. *Janes SM, Alrifai D, Fennell DA. Perspectives on the Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma. N Engl J Med. 2021 Sep 23;385(13):1207-1218. doi: 10.1056/NEJMra1912719.*

34. *Cheung M, Testa JR. BAP1, a tumor suppressor gene driving malignant mesothelioma. Transl Lung Cancer Res. 2017 Jun;6(3):270-278. doi: 10.21037/tlcr.2017.05.03.*

35. *Janes SM, Alrifai D, Fennell DA. Perspectives on the Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma. N Engl J Med. 2021 Sep 23;385(13):1207-1218. doi: 10.1056/NEJMra1912719.*

36. *Zauderer MG, Szlosarek PW, Le Moulec S, Popat S, Taylor P, Planchard D, et al. EZH2 inhibitor tazemetostat in patients with relapsed or refractory, BAP1-inactivated malignant pleural mesothelioma: a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol. 2022 Jun;23(6):758-767. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00277-7.*

37. *Lim E, Waller D, Lau K. MARS 2: A multicentre randomised trial comparing (extended) pleurectomy decortication versus no radical surgery for mesothelioma. Presented at WCLC 2023. September 9-12, 2023. Abstract PL03.10.*

38. *Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2021 Jan 30;397(10272):375-386.*

39. *Nakajima EC, Vellanki PJ, Larkins E, et al. FDA Approval Summary: Nivolumab in Combination with Ipilimumab for the Treatment of Unresectable Malignant Pleural Mesothelioma. Clin Cancer Res. 2022 Feb 1;28(3):446-451.*

40. *Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2021 Jan 30;397(10272):375-386.*

41. *Chu Q, Piccirillo CP, Greillier L, et al. CCTG IND.227: A randomized phase 3 study of chemotherapy versus chemotherapy plus pembrolizumab in treatment-naive pleural mesothelioma. Presented at ASCO 2023 Annual Meeting. June 02-06. Abstract LBA8505)*

42. *Danlos F-X, Texier M, Job B, Mouraud S, Cassard L, et al. Genomic Instability and protrumoral inflammation are associated with primary resistance to anti-PD-1 + antiangiogenesis in malignant pleural mesothelioma. Cancer Discov. 2023 Apr;13(4):858-879.*

43. *Zauderer MG, Szlosarek PW, Le Moulec S, Popat S, Taylor P, Planchard D, et al. EZH2 inhibitor tazemetostat in patients with relapsed or refractory, BAP1-inactivated malignant pleural mesothelioma: a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol. 2022 Jun;23(6):758-767. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00277-7.*

44. *Yang ZR, Chen ZG, Du XM, Li Y. Apatinib Mesylate Inhibits the Proliferation and Metastasis of Epithelioid Malignant Peritoneal Mesothelioma In Vitro and In Vivo. Front Oncol. 2020 Dec 7;10:585079. doi: 10.3389/fonc.2020.585079.*

45. *Pinto C, Zucali PA, Pagano M, Grosso F, Pasello G, Garassino MC, et al. Gemcitabine with or without ramucirumab as second-line treatment for malignant pleural mesothelioma (RAMES): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2021 Oct;22(10):1438-1447. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00404-6.*

ARCHIVO HISTÓRICO

Evolución de la inmunoterapia en oncología a través del *New England Journal of Medicine*

Evolution of immunotherapy in oncology through the New England Journal of Medicine

Mauricio Lema Medina[1]

1. Clínica de Oncología Astorga, Medellín, Colombia.

In Memoriam

"Si no está publicado en una revista buena, no merece ser leído" me fue "incrustado" hace más de 25 años por el ya finado doctor Peter Cassileth, director de la División de Hemato-Oncología de la Universidad de Miami. Este sesgo me ha acompañado hasta hoy.

Resumen

Introducción: El volumen cada vez mayor de publicaciones científicas en medicina plantea un desafío formidable para los médicos. Sin embargo, no todos los artículos son iguales; ciertas revistas, como el New England Journal of Medicine (NEJM), están más predispuestas a difundir los resultados pertinentes de los ensayos clínicos. Métodos: Esta revisión narrativa se centra en los ensayos relacionados con inmunoterapia contra el cáncer publicados en el NEJM, con especial énfasis en aquellos asociados con los inhibidores de puntos de control inmunológico (ICI, por su sigla en inglés). La revisión abarca el mapeo de los ICI por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por su sigla en inglés) y los ensayos publicados en el NEJM u otras revistas acreditadas. Resultados: Entre las 82 indicaciones actuales aprobadas por la FDA para el uso de los ICI en oncología, 46 (56%) se originaron en ensayos clínicos publicados en el NEJM. En particular, 41 (89%) de ellos fueron ensayos controlados y con asignación aleatoria (ECA), de los cuales la FDA confirmó cuarenta indicaciones. Treinta y seis aprobaciones de la FDA para ICIs se basaron en publicaciones ajenas al NEJM, y 22 (61%) fueron sustentadas por ECAs. Sin embargo, los fabricantes han retirado cinco indica-

Recibido:
Enero 15, 2024

Aceptado:
Enero 18, 2024

Correspondencia:
mauriciolema@yahoo.com

DOI: 10.56050/01205498.2389

ciones, todas ellas derivadas de ensayos sin asignación aleatoria. The Lancet Oncology, Lancet y el Journal of Clinical Oncology desempeñaron un papel fundamental en las aprobaciones de la FDA para 12, 11 y 5 indicaciones, respectivamente. Conclusión: El NEJM se destaca como una fuerza dominante en la difusión de investigaciones que cambian la práctica en inmunoterapia contra el cáncer. Sin embargo, para una comprensión más completa del campo, es imperativo considerar al menos otras tres revistas.

Palabras clave: Revisión; Publicación, New England Journal Medicine; Inmunoterapia; Cáncer; Inhibidor de Punto de Control Inmunológico; Federal Drug Administration.

Abstract

Introduction: The ever-growing volume of scientific publications in medicine poses a formidable challenge for physicians. However, not all papers are created equal; certain journals, such as the New England Journal of Medicine (NEJM), are more predisposed to disseminate pertinent clinical trial results. Methods: This narrative review focuses on trials concerning cancer immunotherapy published in the NEJM, with a particular emphasis on those related to immune checkpoint inhibitors (ICIs). The review encompasses the mapping of ICIs by the Food and Drug Administration (FDA) and the associated trials published in the NEJM or other reputable journals. Results: Among the current 82 FDA-approved indications for ICIs in oncology, 46 (56%) originated from clinical trials published in the NEJM. Notably, 41 (89%) of these were Randomized Controlled Trials (RCTs), and 40 indications are still upheld by the FDA. Thirty-six FDA approvals for ICIs were grounded in non-NEJM publications, with 22 (61%) based on RCTs. However, five indications—all stemming from non-randomized trials—have been withdrawn by the manufacturers. The Lancet Oncology, Lancet, and the Journal of Clinical Oncology played pivotal roles in FDA approvals for 12, 11, and 5 indications, respectively. Conclusion: The New England Journal of Medicine stands out as a dominant force in disseminating practice-changing research in cancer immunotherapy. Nevertheless, for a more comprehensive understanding of the field, consideration of at least three other journals is imperative.

Keywords: Review, Publication; New England Journal Medicine; Immunotherapy; Cancer; Immune Checkpoint Inhibitor; Federal Drug Administration.

Introducción

La explosión de la literatura biomédica es una realidad que atañe a todo médico en ejercicio en el siglo 21 **(1)**. Miles de revistas científicas compiten por la atención del profesional particularmente en oncología que es una ciencia que está en constante evolución. La lectura y análisis de todo el cuerpo publicado en oncología se sale de las posibilidades humanas. Algunos ven en la Inteligencia Artificial un camino para resolver este problema **(2)**. Basta con decir que esta solución no es todavía realidad, y no parece que vaya a serlo en el futuro inmediato **(3)**.

El tiempo de estudio es un recurso finito, y debe ser utilizado en forma eficiente. Queda entonces

el reto de la elección de qué leer para ese profesional en ejercicio, particularmente ese que tiene que atender un ámbito amplio de patología oncológica en un país como Colombia donde la subespecialización en tipos de cáncer no es todavía realidad. Una estrategia razonable consiste en circunscribir la lectura a las publicaciones de mayor impacto. Se ha documentado que en oncología los estudios positivos tienden a publicarse en revistas con alto Factor de Impacto **(4)**. Y en medicina, la revista con el mayor Factor de Impacto es el *New England Journal of Medicine* (NEJM) **(5)**.

Para pasar de un concepto puramente intuitivo, se construye - a modo de ejemplo - esta revisión que busca describir la relación que ha tenido el NEJM en la comunicación de resultados que cambian la práctica en oncología en el ámbito de la nueva inmunoterapia en oncología. El cambio palpable en la práctica en oncología se puede identificar en los cambios regulatorios en los Estados Unidos derivados de los avances científicos. En palabras simples, si el NEJM es así de importante, debe publicar los resultados que van a dar origen a los cambios de tratamiento.

Métodos

Se realiza una monografía narrativa del desarrollo de la inmunoterapia en cáncer desde la perspectiva de los estudios publicados en el *New England Journal of Medicine* (NEJM o *Journal* si no se especifica otra cosa). Para este efecto, se consultan todos los artículos originales publicados en el NEJM sobre interleuquina-2, linfocitos activados por linfoquinas, linfocitos infiltrantes de tumores, e inhibidores de punto de control inmunológico (atezolizumab, avelumab, dostarlimab, durvalumab, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab y relatlimab).

Posteriormente, se revisan las indicaciones aprobadas de inhibidores de punto de control inmunológico por la Agencia de Alimentos y Drogas (FDA por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos consignados en https://www.drugs.com/ **(6)**. Cada aprobación se categoriza por tipo de estudio que dio origen a la aprobación (ensayo clínico con brazo control o sin brazo control). Se identifican los estudios publicados en el NEJM que dieron origen a la aprobación regulatoria de la FDA, y se consignan en la monografía. Se revisan las indicaciones de inhibidores de punto de control inmunológico que obtuvieron su aprobación con estudios publicados en revistas distintas al NEJM. Se hace una descripción sinóptica de las 3 revistas alternativas con mayor impacto, tipos de estudios que dieron origen a aprobaciones, así como una descripción de los casos de retiro voluntario de la indicación por parte del dueño del medicamento.

Se comparan las proporciones de tipos de estudio y de retiro voluntario de indicación por la compañía farmacéutica entre NEJM y no-NEJM. Este análisis cuantitativo tiene un sentido descriptivo, y no ofrece valor predictivo alguno.

Evolución cronológica de las publicaciones de inmunoterapia en cáncer en el NEJM

1988 – Precursores: citoquinas e infusión de linfocitos

El primer reporte de actividad de inmunoterapia moderna, publicado en 1985 en el NEJM, fue realizado por el grupo de Steven Rosenberg del Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos (NCI por sus siglas en inglés) **(7)**. En este estudio se exploró la infusión de linfocitos nulos (no-B, no T) activadas por linfoquinas (LAK, por sus siglas en inglés) en 25 pacientes con diferentes tipos de cáncer metastásico refractarios a otros tratamientos. La linfoquina que se usó fue interleuquina-2 (IL-2, como se le conoce también), un factor de crecimiento de linfocitos T que había sido reportada en *Science* en 1976 **(8)**. En el estudio se observaron respuestas en pacientes con melanoma y cáncer renal. De hecho, Linda Taylor una paciente con melanoma metastásico obtuvo respuesta completa y seguía viva y sin enfermedad neoplásica 30 años después **(9)**. La gran toxicidad de IL-2 fue reconocida desde esta publicación en donde se reportó el síndrome de fuga capilar caracterizado

por escalofrío, aumento de peso, hipotensión e infiltrados pulmonares. Las críticas no se hicieron esperar. El influyente Charles Moertel de la Mayo Clinic escribe una carta a los editores del NEJM en la que clama por suspender la aplicación clínica de IL-2 basados en sus resultados subóptimos, elevada toxicidad y alto costo (10). Rosenberg no lo escuchó, y publicó otro estudio, ya en melanoma metastásico, con la administración de linfocitos infiltrantes de tumores autólogos (TIL, por sus siglas en inglés) junto con IL-2 **(11)**. En modelos murinos, los TILs son 50-100 veces más potentes que los LAKs en su efecto antitumoral **(12)**. En el estudio de 1988, se incluyeron 20 pacientes con melanoma metastásico refractarios a tratamientos previos que incluían IL-2 e interferón alfa, se obtuvieron TIL de tejido tumoral por biopsia, y se realizó expansión *ex-vivo* con IL-2. A los pacientes se les administró una dosis de ciclofosfamida, y se les infundieron los TILs autólogos, seguido por un curso de varias infusiones de altas dosis de IL-2. Se reportó en el *Journal* respuesta en 11 de los 20 pacientes.

El NEJM también publicó el estudio clínico aleatorizado que mostró una tasa de respuesta baja, pero real, en cáncer de células renales metastásicos tratados con interferón alfa (otra citoquina que estimula la respuesta inmunológica), IL-2 o ambas en un estudio que incluyó 425 pacientes **(13)**.

El tratamiento con altas dosis IL-2 fue aprobado por la FDA para cáncer renal metastásico en 1993 y para melanoma metastásico en 1998. Su uso no se generalizó por la elevada toxicidad, alto costo y un beneficio clínico que se circunscribe a una minoría de pacientes. En el registro PROCLAIM^{SM} se reportan 170 pacientes con melanoma y 190 pacientes con cáncer renal tratados con altas dosis de IL-2 entre 2005 y 2012. En melanoma, se observó respuesta completa y parcial en 5% y 10%, respectivamente. En ese grupo de pacientes, la mediana de supervivencia no se había alcanzado al momento de la publicación en 2016 **(14)**. Pese a estos resultados tan desalentadores, la IL-2 fue junto con interferón alfa, las dos únicas opciones de tratamiento con alguna probabilidad de control de enfermedad para cáncer renal metastásico hasta el advenimiento de la terapia antiangiogénica con sunitinib publicada también en el NEJM en 2007 **(15)**. Lo mismo sucedió en melanoma metastásico hasta el advenimiento de la inmunoterapia moderna.

Era de los inhibidores de punto de control inmunológico

El reconocimiento de la importancia de la inhibición de los puntos de control inmunológico en oncología ha resultado en premios Nobel de Medicina y Fisiología en 2018 para Tasuko Honjo y James Allison **(9)**. Para el oncólogo en ejercicio, sus investigaciones adquieren gran importancia porque se traducen en herramientas específicas para tratar cánceres. La comunicación a la comunidad científica mundial de estos resultados disruptores en oncología ha recaído en gran medida en el NEJM, y su impacto se refleja en la rápida aprobación por parte de la FDA de muchas de las estrategias comunicadas en *Journal* (**Figura 1**).

2010 a 2012 – Ipilimumab activo en melanoma avanzado

El ipilimumab (Ipi) es un agente anti CTLA4 que pertenece al grupo de los inhibidores de punto de control inmunológico (ICI, por sus siglas en inglés). La introducción del ipilimumab (Ipi) a la oncología mundial ocurrió con la publicación de un estudio fase 3 aleatorizado en melanoma metastásico refractario a otros tratamientos en pacientes con un subtipo específico de complejo mayor de histocompatibilidad que los hacía susceptibles a tratamiento en el brazo control con una vacuna antitumoral. El brazo experimental recibió cuatro dosis de Ipi a 3 mg/kg cada 21 días **(16)**. El brazo control, recibió la vacuna. El desenlace principal fue supervivencia general, gracias a la visión del doctor Wolchok quien convenció al patrocinador de la importancia de buscar diferencias en supervivencia general en vez de supervivencia libre de progresión. Este cambio metodológico obliga a un seguimiento más largo del estudio (con el incremento en el costo asociado) y se basó en la intuición del doctor Wolchok de que la supervivencia libre de progresión era una métrica subóptima para capturar el beneficio de este escenario como

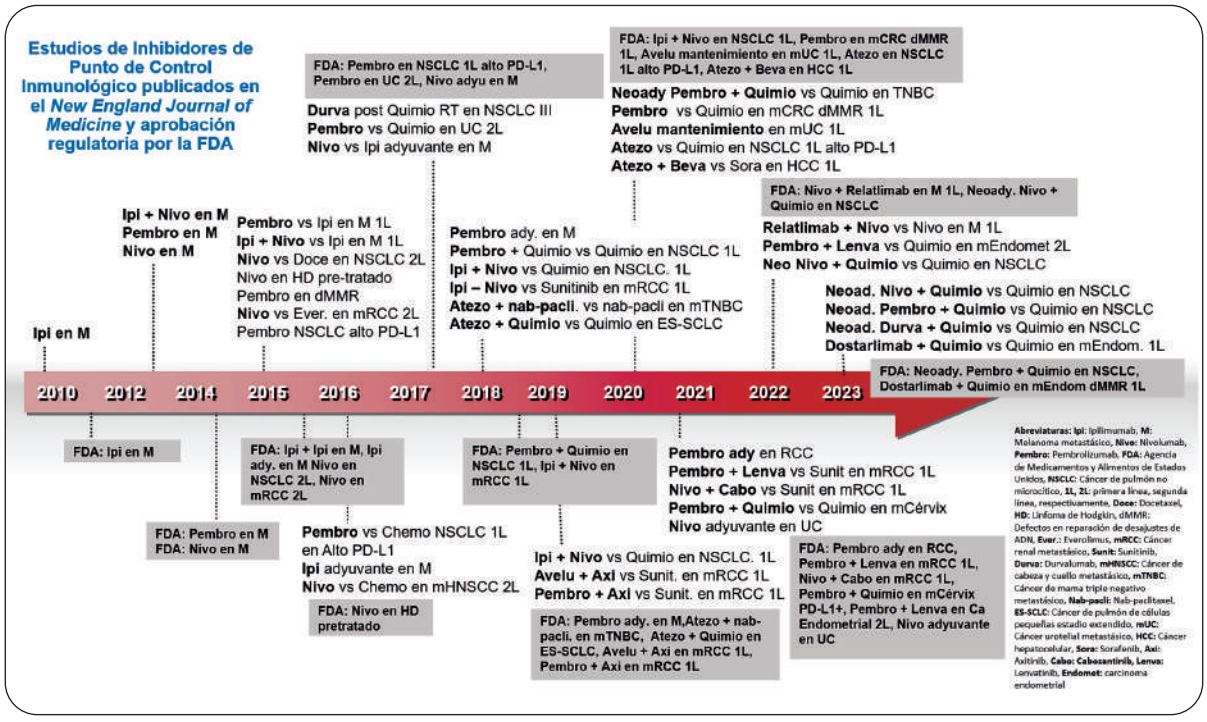


Figura 1. Aprobación de nuevos medicamentos (FDA) comunicadas en New England Journal of Medicine.

se describe en la monografía de Canavan **(9)**. El estudio fue positivo, con una supervivencia mediana de 10 meses comparada con 6.4 meses, a favor del brazo con Ipi. La FDA aprobó el Ipi para melanoma refractario en marzo 28 de 2011 (17). El siguiente estudio fase 3 publicado en el NEJM con Ipi se realizó en 502 pacientes con melanoma metastásico que no habían recibido tratamiento para enfermedad metastásica **(18)**. En este estudio un brazo recibió Ipi más dacarbazina (agente alquilante) y el brazo control recibió dacarbazina más placebo. El estudio fue también positivo para supervivencia general en el grupo que recibió Ipi, con una diferencia a 3 años de 20,8% comparada con 12,2%, una reducción en la mortalidad del 28%.

2013 a 2014 – Anti PD1 muestra actividad antitumoral en melanoma

La combinación de Ipi más Nivolumab (Nivo) se exploró en un estudio fase 1/2 publicado en 2013 **(19)**. Se incluyeron 55 pacientes que recibieron Ipi más Nivo y se encontró una tasa de respuesta en el 40% y beneficio clínico (que incluye además de respuesta completa y parcial, enfermedad estable por más de 6 meses) de 65%. La tasa de toxicidad grado 3 o 4 fue de 53%, y se arribó a la dosis recomendada para los siguientes estudios: Ipi 3 mg/kg más Nivo 1 mg/kg por 4 dosis, seguido por Nivo 3 mg/kg cada 2 semanas.

También en 2013, se publicó en el *Journal* el KEYNOTE-001 parte B, un estudio fase 1, con la droga que posteriormente se conoce como pembrolizumab (Pembro). Se incluyeron 135 pacientes con melanoma metastásico previamente tratados, algunos habían recibido incluso Ipi. Se encontró una tasa de respuesta del 38%, tanto en el grupo que había recibido previamente Ipi como en el grupo que no **(20)**. En el KEYNOTE-001 se observó una mayor tasa de respuesta y de toxicidad con Pembro 10 mg/kg. Se realizó una expansión del estudio incluyendo un total de 173 pacientes con melanoma metastásico comparando la dosis alta contra 2 mg/kg cada 3 semanas, que terminó siendo la dosis adoptada para el desarrollo subsecuente del medicamento **(21)**. Estos resultados fueron suficientes para que la FDA le diera aprobación a pembrolizumab en melanoma metastásico previamente tratado **(22)** constituyéndose en el primer anti PD1 en ser aprobado para uso clínico en on-

cología. Seguido, el 22 de diciembre de 2014, con la aprobación de Nivolumab (Nivo), otro agente anti PD1, en pacientes que progresaron a Ipi **(23)**. La aprobación se basó en el estudio CA209037 en que se observó una tasa de respuesta de 32% en 120 pacientes **(24)**. Este beneficio preliminar se confirmó con el estudio fase 3 de Nivo en primera línea metastásico comparado con dacarbazina publicado en el NEJM en enero de 2015. Se trata del CheckMate 066 en el que se documentó una reducción en el riesgo de muerte del 58% a favor de Nivo **(25)**.

2015 – *Annus mirabilis* de inmunoterapia en oncología: pembrolizumab y nivolumab activos primera línea en melanoma, nivolumab activo en: NSCLC metastásico luego de platino, cáncer renal después de inhibidor de tirosina kinasa, linfoma de Hodgkin luego de muchos tratamientos, y pembrolizumab activo en tumores con deficiencia en reparación de desajustes de ADN.

En el estudio fase 3 KEYNOTE-006, publicado en junio de 2015, se demostró el beneficio de Pembro en supervivencia libre de progresión y supervivencia general al compararlo con Ipi estándar en primera línea para melanoma metastásico **(26)**. El estudio CheckMate 067 publicado en el *Journal* en 2015 introduce la posibilidad de la doble inhibición de punto de control inmunológico. El CheckMate 067 es un estudio fase 3 que incluyó 945 pacientes con melanoma incurable que no habían recibido tratamiento para enfermedad avanzada, y los aleatorizó a tres brazos: uno con Ipi más Nivo, otro con Nivo y el control con Ipi **(27)**. El estudio fue diseñado para comparar cada uno de los brazos experimentales contra el control, y no tuvo la potencia suficiente para comparar los dos brazos experimentales entre sí. El estudio fue positivo, con cada uno de los brazos experimentales con supervivencia libre de progresión superior al control con Ipi. La Razón de Riesgo fue de 0.42 y 0.57 para Nivo más Ipi y para Nivo, respectivamente. En octubre 1 de 2015, la FDA aprueba la combinación Nivo más Ipi en melanoma metastásico en pacientes con *BRAF* no mutado **(28)**. En 2017, con un seguimiento más largo del CheckMate 067, se confirma la superioridad de la supervivencia general con los brazos experimentales. Se documenta una supervivencia a 3 años de 58%, 52% y 34% en los brazos de Ipi más Nivo, Nivo e Ipi, respectivamente **(29)**.

El año 2015 fue también un punto de inflexión en el tratamiento con inhibidores de punto de control inmunológico con la publicación de estudios en cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) posterior a terapia basada en platino. El primero de los estudios fue en NSCLC escamocelular, el CheckMate 017, en el que se observó un incremento del 41% en la supervivencia general a favor de Nivo al compararlo con la quimioterapia estándar con docetaxel **(30)**. A los 3 meses, se publica también en el *Journal* los resultados del estudio CheckMate 057 con un diseño similar en pacientes con NSCLC no-escamoso que habían progresado después de haber recibido platino para enfermedad avanzada **(31)**. El beneficio en supervivencia general fue de 27% para este subgrupo de pacientes, con una supervivencia general mediana que excedió el año en el grupo que recibió Nivo. Ambos estudios fueron la base para la aprobación regulatoria por la FDA de Nivo en NSCLC avanzado que ya habían recibido platino **(32)**.

También en el 2015, se exploró la terapia anti PD1 en otras condiciones como linfoma de Hodgkin **(33)**, cáncer metastásico con deficiencia en la reparación de desajustes de ADN **(34)** y cáncer de células renales que progresaron a inhibidores de tirosina kinasa **(35)**. En pacientes con linfoma de Hodgkin se encontró una tasa de respuesta de 87% con Nivo en pacientes previamente tratados **(33)**. En pacientes con cáncer de colon avanzado y con deficiencia de reparación de desajustes de ADN, la administración de Pembro se asoció a una tasa de respuesta de 40% y una tasa de supervivencia libre de progresión a 20 semanas del 78% **(34)**. En cáncer de células renales, se publica el estudio CheckMate 025 en cáncer de células renales que progresaron a inhibidores de tirosina kinasa en los que se comparó Nivo contra everolimus, un inhibidor de la vía mTOR, que era el estándar de tratamiento de la época **(35)**. El CheckMate 025 incluyó 821 pacientes, y demostró la superioridad de Nivo sobre eve-

rolimus con la mediana de supervivencia global de 25 meses y 19 meses, respectivamente. Basados en estos resultados, la FDA aprobó Nivo para el tratamiento de cáncer renal metastásico en noviembre 23 de 2015, así como en linfoma de Hodgkin refractario o en recaída en mayo 17 de 2016 **(36)**.

Por si fuera poco, en 2015, se introdujo a la práctica clínica el concepto de expresión de PD-L1 como un biomarcador en NSCLC. Se trató del estudio KEYNOTE-006, un estudio no aleatorizado de varias cohortes en las que se incluyeron pacientes con NSCLC con enfermedad avanzada **(37)**. La gran mayoría, ya habían recibido tratamiento previamente. Se evaluaron diferentes dosis y esquemas de pembrolizumab y se exploró también la relación entre la expresión PD-L1 por inmunohistoquímica en las células tumorales y la eficacia del tratamiento. El KEYNOTE-006 mostró que los pacientes con NSCLC con expresión de al menos 50% de las células tumorales con la clona 22C3 tenían mejores desenlaces clínicos como tasa de respuesta objetiva y supervivencia libre de progresión. Los resultados de este estudio tendrán implicaciones importantísimas en el desarrollo de la oncología de cáncer de pulmón, así como en otras indicaciones.

2016 – *Ipilimumab* adyuvante en melanoma, nivolumab en cáncer de cabeza y cuello avanzado con progresión después de platino y pembrolizumab en primera línea en NSCLC con alta expresión de PD-L1

El primer uso de inmunoterapia en enfermedad no metastásica se publica en el *Journal* en 2016, con el estudio de la EORTC 18071 en el que se incluyeron 951 pacientes con melanoma resecado etapa III **(38)**. El brazo experimental recibió Ipi y el brazo control recibió placebo. Luego de 5,3 años de seguimiento, se documentó una reducción en el riesgo de recaída del 26%, así como un incremento en la supervivencia general de 65,4% comparado con 54,4% a favor del brazo con Ipi. Basados en estos resultados, la FDA aprobó el Ipi adyuvante en pacientes con melanoma etapa III en octubre 28 de 2015 **(28)**. También en el 2016 se publican los resultados de CheckMate 141 en pacientes con cáncer escamocelular de cabeza y cuello con progresión dentro de 6 meses después de terminado tratamiento con platino **(39)**. En este grupo de pacientes con enfermedad muy agresiva, el Nivo demostró incrementar la supervivencia general de 5.1 meses a 7,5 meses al compararlo con tratamientos estándar. La FDA aprueba Nivo para esta indicación en noviembre 10 de 2016 **(23)**. Pero, tal vez el más resultado de mayor impacto publicado en noviembre de 2016 fue el del KEYNOTE-024, un estudio fase 3 que incluyó 305 pacientes con NSCLC avanzado no previamente tratados y con expresión de PD-L1 de 50% o más para recibir tratamiento experimental con Pembro y compararlo con el estándar de quimioterapia basado en platino **(40)**. El estudio fue positivo, con un incremento del 50% en la supervivencia libre de progresión y del 40% en la supervivencia general. Con el KEYNOTE-024 se encuentra por vez la superioridad de la terapia con inhibidores de punto de control inmunológico al compararla con quimioterapia basada en platino en un subgrupo de pacientes con NSCLC. La FDA aprueba el agente para esta indicación en mayo 10 de 2017.

2017 – Durvalumab de mantenimiento en NSCLC etapa III, pembrolizumab en cáncer urotelial después de platino, nivolumab más ipilimumab adyuvante en melanoma etapas IIIb a IV.

Al igual que lo observado en melanoma, la incorporación de inhibidores de punto de control inmunológico en etapas más tempranas también mostró su beneficio en NSCLC. Se trata de durvalumab, un agente anti PD-L1, que se exploró en el estudio PACIFIC en 709 pacientes con NSCLC etapa III no resecables que no progresaron durante el tratamiento estándar con radioterapia más quimioterapia radiosensibilizante **(41)**. En el PACIFIC el brazo experimental consistió en terapia de mantenimiento con Durvalumab 10 mg/kg cada 2 semanas por un año y el brazo control recibió placebo. El PACIFIC fue un estudio positivo, con una Razón de Riesgo de 0.52 a favor de Durvalumab. La FDA aprobó Durvalumab para

mantenimiento en NSCLC etapa III después de quimiorradioterapia en febrero 16 de 2018.

Otros avances publicados en el *Journal* en 2017 incluyen el KEYNOTE-045, un estudio fase 3 en pacientes con carcinoma urotelial avanzado que ya habían recibido platino **(42)**. En este estudio de 542 pacientes, el brazo experimental fue Pembro a la dosis fija de 200 mg cada 3 semanas comparada con una de tres quimioterapias estándar elegidas a discreción del investigador. El resultado fue un incremento en la supervivencia general del 27% a favor de Pembro con una supervivencia mediana de 10,3 meses comparada con 7,4 meses en el grupo de Pembro y quimioterapia, respectivamente. En mayo 18 de 2017, la FDA aprueba Pembro para la indicación. En noviembre de 2017, se publican los resultados de CheckMate 238, un estudio fase 3 que incluyó 906 pacientes con melanoma maligno resecado etapas IIIb y IV para recibir Nivo adyuvante comparado con el estándar Ipi **(43)**. El estudio fue positivo con un incremento en la supervivencia libre de recaída a los 12 meses de 70,5% comparado con 60,8% a favor de Nivo, una reducción de riesgo del 35%. La aprobación de la indicación en los Estados Unidos se dio en diciembre 20 de 2017.

2018 – Pembrolizumab adyuvante en melanoma etapa III; pembrolizumab más quimioterapia en NSCLC en primera línea; ipilimumab más nivolumab en primera línea en cáncer renal de riesgo intermedio/alto, en NSCLC en primera línea y en metástasis cerebrales de melanoma; atezolizumab más nab-paclitaxel en primera línea de cáncer de mama metastásico, atezolizumab más quimioterapia en primera línea en SCLC.

En mayo de 2018, se publica el estudio fase 3 KEYNOTE-054 en 1019 pacientes con melanoma etapa III resecado **(44)**. El KEYNOTE-054 demostró que Pembro era superior a placebo con una Razón de Riesgo para superveivencia libre de recaída de 0,57. La FDA aprueba la indicación en febrero 19 de 2019.

En primera línea metastásica, 5 estudios adicionales publicados en el NEJM con inhibidores de punto de control inmunológico cambiaron la faz de la oncología en 2018. Se trata de los dos estudios de Pembro más quimioterapia en NSCLC, y tres estudios de Ipi más Nivo en NSCLC en primera línea, cáncer de células renales y en melanoma con metástasis cerebrales **(45-49)**. Los estudios en NSCLC fueron el KEYNOTE-189 en no-escamoso **(45)**, y el KEYNOTE-407 en escamoso **(46)**. El KEYNOTE-189 incluyó 616 pacientes con NSCLC no escamoso, sin mutaciones de *EGFR* o *ALK* y los aleatorizó 2:1 a recibir Pembro más carboplatino más pemetrexed de inducción, seguido por Pembro más pemetrexed hasta progresión o hasta completar 2 años. El estudio fue positivo con una supervivencia general a los 12 meses de 69,2% en el brazo con Pembro comparada con 49,4% en el brazo control, una reducción del 51% en el riesgo de muerte. El estudio KEYNOTE-407 fue similar en diseño, e incorporó 559 pacientes y se realizó una aleatorización 1:1. El brazo experimental contenía quimioterapia basada en platino más Pembro con una fase de inducción, y una fase de mantenimiento con Pembro. El brazo control recibió quimioterapia con placebo, y mantenimiento con placebo. El KEYNOTE-407 fue también fue positivo con beneficio de la mediana de supervivencia general de 15,9 meses en el brazo con Pembro al compararlo con 11,3 meses en el brazo control, una Razón de Riesgo de 0,64. En agosto 21 y en octubre 30 de 2018, se aprueban estas dos indicaciones por la FDA.

La combinación de Ipi más Nivo se estudió en el estudio fase III CheckMate 227 en el que se aleatorizaron 1739 pacientes con NSCLC avanzado que no habían recibido quimioterapia **(47)**, que será objeto de comentario más adelante.

También en 2018 se exploró en el estudio CheckMate 214 que incluyó 1096 pacientes con cáncer renal metastásico con riesgo intermedio o alto y los aleatorizó a la terapia estándar con sunitinib o a la combinación de Ipi más Nivo **(48)**. Las dosis de Ipi y Nivo fueron distintas a las utilizadas con la misma combinación en los estudios de melanoma. La fase de inducción fueron 4 ciclos cada 21 días de Ipi 1 mg/kg más Nivo 3 mg/kg, seguida en fase de mantenimiento por Nivo 3 mg/kg cada 2 sema-

nas. La supervivencia general a 18 meses fue de 75% comparada con 60%, una reducción en el riesgo de muerte del 37%. La FDA aprobó la combinación en abril 16 de 2018. La combinación Ipi más Nivo, a las dosis de melanoma, fue explorada en el estudio fase 2 CheckMate 204 en 94 pacientes con melanoma con metástasis cerebrales asintomáticas. En este estudio se observó una tasa de respuesta del 52% con un control similar en la enfermedad sistémica. Este estudio no dio origen a aprobación regulatoria por la FDA por cuanto ya la combinación estaba aprobada para la indicación.

En 2018 también se publicaron en el *Journal* los resultados de dos estudios que cambiaron la práctica en oncología con atezolizumab, un agente anti PD-L1. El primero es el estudio IMpassion130, en el que demostró superioridad en la supervivencia libre de progresión con la combinación atezolizumab más nab-paclitaxel en primera línea de cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés) con positividad para PD-L1 en células tumorales y células inflamatorias peritumorales **(50)**. En marzo 8 de 2019 la FDA realizó aprobación acelerada para la indicación. La compañía retiró esta indicación voluntariamente en agosto 27 de 2021 porque un estudio subsecuente no corroboró el beneficio observado con la molécula **(51, 52)**. También con atezolizumab, se encontró incremento en la supervivencia general con la combinación de atezolizumab más cisplatino más etopósido en 201 pacientes con cáncer de células pequeñas de pulmón (SCLC, por sus siglas en inglés) en etapa extendida en el estudio IMpower133 **(53)**. La adición de atezolizumab incrementó la supervivencia general de 10.3 meses a 12.3 meses, una mejoría del 30%. En marzo 18 de 2019, la FDA aprobó atezolizumab para la indicación **(54, 55)**.

2019 – Ipilimumab más nivolumab en primera línea NSCLC y Anti PD(L)1 mas inhibidores de tirosina kinasa en primera línea de cáncer renal

En 2019 se publican los resultados más maduros del CheckMate 227 **(56)**. En el CheckMate 227 es un estudio complejo en eque se incluyeron pacientes con NSCLC avanzado que no habían recibido tratamiento para su enfermedad avanzada. Los pacientes se aleatorizaron en varios brazos, dependiendo del nivel basal de expresión de PD-L1. Uno de los brazos experimentales era Ipi más Nivo, el brazo control era quimioterapia (existían brazos con nivolumab o nivolumab más quimioterapia que se pueden desestimar para este escrito). El estudio fue positivo para la combinación Ipi más Nivo con incremento en la supervivencia global en toda la cohorte (mediana de 17,1 meses comparada con 13,9 meses a favor de Ipi más Nivo), así como en los subgrupos con y sin expresión de PD-L1. La FDA aprobó la combinación en mayo 26 de 2020. Para el 2020, las opciones para pacientes con NSCLC en primera línea iban desde Pembro para altos expresores, hasta combinación de Ipi más Nivo o quimioterapia más Pembro.

De igual forma, en cáncer renal metastásico en primera línea, se publicaron en 2019 dos estudios que combinaban un inhibidor de tirosina kinasa más un inhibidor de punto de control inmunológico. Se trata del JAVELIN Renal 101 que incluyó 886 pacientes con cáncer renal metastásico no previamente tratados y los aleatorizó a recibir Avelumab, un agente anti PD-L1, más axitinib, un inhibidor de tirosina kinasa **(57)**. El estudio fue positivo para supervivencia libre de progresión, por lo que la FDA dio su aprobación regulatoria en mayo 14 de 2019. También con axitinib en la misma indicación, pero esta vez con Pembro, se publicó el resultado del estudio KEYNOTE-426 en 861 pacientes con cáncer metastásico de células claras renales **(58)**. A diferencia del JAVELIN Renal 101 que no alcanzó significancia estadística en la supervivencia general, el KEYNOTE-426 sí mostró un incremento en la supervivencia global y supervivencia libre de progresión con el brazo Pembro más axitinib con Razones de Riesgo de 0.52 y 0.69, respectivamente. En abril 22 de 2019, se aprueba por la FDA la combinación.

2020 – Pembrolizumab quimioterapia neoadyuvante y adyuvante en TNBC de alto riesgo, pembrolizumab en primera línea de cáncer de colon metastásico con alta inestabilidad microsatelital, mantenimiento con avelumab

en cáncer urotelial avanzado, atezolizumab en primera línea de NSCLC con alta expresión de PD-L1, atezolizumab más bevacizumab en hepatocarcinoma avanzado.

En febrero de 2020 se publicaron los resultados del KEYNOTE-522 en 1174 pacientes con cáncer de mama triple negativo no metastásico con alto riesgo de recaída (tumores de más de 2 cm, o compromiso ganglionar) **(59)**. En el reporte inicial se documentó un incremento en la tasa de respuesta patológica completa de 51,2% a 64,8%, a favor del brazo con Pembro. La FDA aprueba la indicación en julio 27 de 2021 **(60)**. El beneficio en supervivencia libre de evento, con un incremento de la supervivencia libre de evento del 37%, el otro desenlace primario del estudio, que se comunicó luego de un seguimiento mediano de 39,1 meses **(61)**.

Pembro se comparó con quimioterapia en primera línea metastásica de cáncer de colon con alta inestabilidad microsatelital o deficiencia en la reparación de desajustes de ADN en el estudio KEYNOTE-177 **(62)**. Se incluyeron 307 pacientes y se observó beneficio de Pembro sobre quimioterapia con una mejoría del 40% en la supervivencia libre de progresión al compararlo con la quimioterapia. La FDA aprueba el tratamiento en junio 29 de 2020 **(63)**.

Otro estudio de gran importancia en la oncología genitourinaria fue el JAVELIN Bladder 100 en el que se aleatorizaron 700 pacientes con cáncer urotelial metastásico que habían recibido quimioterapia basada en platino y no habían tenido progresión durante el tratamiento **(64)**. Los pacientes se aleatorizaron a recibir Avelumab junto con mejor terapia de soporte o mejor terapia de soporte. La supervivencia a un año en el grupo de Avelumab fue de 71,3% comparada con 58,4% en el brazo control, con una Razón de Riesgo de 0,69 a favor del brazo experimental. La FDA aprueba el avelumab de mantenimiento en junio 30 de 2020 **(65)**.

En el estudio IMpower110 se demostró como Atezolizumab es una opción para pacientes con NSCLC y alta expresión de PD-L1 **(66)**, corroborando los hallazgos previamente reportados por el KEYNOTE-024 **(67)**. La aprobación de esta indicación por la FDA ocurre en mayo 18 de 2020.

También con Atezolizumab, pero en carcinoma hepatocelular, el estudio IMbrave150, demostró que la combinación de atezolizumab más bevacizumab, un agente antiangiogénico incrementa la supervivencia general al compararlo con el agente estándar sorafenib, un inhibidor de tirosina kinasa en 491 pacientes **(68)**. La aprobación por la FDA se comunicó en mayo 29 de 2020 **(69)**.

2021 – Pembrolizumab adyuvante en cáncer renal de alto riesgo; pembrolizumab más lenvatinib y nivolumab más cabozantinib en cáncer renal metastásico en primera línea; y pembrolizumab más quimioterapia en cáncer de cérvix uterino metastásico PD-L1 positivo

En el año 2021 el *Journal* publicó resultados de Pembro adyuvante en cáncer renal de alto riesgo en 994 pacientes incluidos en el estudio KEYNOTE-564 **(70)**. Luego de 2 años de seguimiento mediano, la supervivencia libre de recaída fue de 77,3% en el brazo de pembrolizumab y 68,1% en el brazo placebo. Una reducción del riesgo del 32%. La aprobación por la FDA se dio en noviembre 18 de 2021. También en cáncer renal, pero en enfermedad metastásica en primera línea, se publican los resultados de dos estudios con inhibidores de tirosina kinasa en combinación con anti PD1. Se tratan de los estudios CLEAR que incluyó como uno de los brazos experimentales la combinación de Pembro más lenvatinib **(71)**. El otro es el estudio CheckMate 9ER que comparó Nivo más cabozantinib contra sunitinib **(72)**. Ambos estudios fueron positivos con mejor supervivencia libre de progresión y supervivencia general. La Razón de Riesgo para supervivencia general fue de 0,66 y 0,60 a favor de Pembro más lenvatinib y Nivo más cabozantinib, en el estudio CLEAR y CheckMate 9ER, respectivamente, al compararlos con el brazo control con sunitinib. Ambos obtuvieron aprobación regulatoria por la FDA en enero 22 de 2021 (Nivo más cabozantinib) y agosto 21 de 2021 (Pembro más lenvatinib).

También en el 2021 se publican los resultados del KEYNOTE-826 en 617 pacientes con cáncer de

cérvix uterino metastásico. Las pacientes fueron aleatorizadas a recibir Pembro o placebo, además de quimioterapia basada en platino con o sin bevacizumab. El beneficio en supervivencia general fue de 35%, y fue más marcado en pacientes con expresión de PD-L1 mayor o igual a 1 por CPS **(73)**. En octubre 13 de 2021, la FDA aprobó la indicación restringida a pacientes con expresión de PD-L1 CPS 1 o mayor.

Al igual que sucede con otros tumores, la terapia adyuvante con anti PD1 también mejora desenlaces en carcinoma urotelial como lo demuestra el estudio CheckMate 274 en el que se incluyeron 709 pacientes operados con carcinoma urotelial músculo invasor de alto riesgo **(74)**. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir un año de Nivo adyuvante o placebo. La mediana de supervivencia libre de enfermedad fue 20.8 meses en el brazo de Nivo comparado con 10.8 meses en el brazo placebo. La FDA concede aprobación para la indicación en agosto 20 de 2021.

2022 - Relatlimab más nivolumab en melanoma metastásico, pembrolizumab más lenvatinib en segunda línea de cáncer de endometrio, nivolumab más quimioterapia en cáncer escamocelular de esófago en primera línea, nivolumab más quimioterapia en NSCLC resecable, TILs en melanoma metastásico, dostarlimab activo en cáncer de recto no metastásico con defectos en la reparación de desajustes de ADN.

En 2022 se publicó el estudio RELATIVITY-047 en 714 pacientes con melanoma incurable que no habían recibido terapia sistémica para su enfermedad avanzada **(75)**. El brazo experimental incluyó la combinación de Nivo más relatlimab, un inhibidor de LAG-3 que es otro punto de control inmunológico distinto al PD1 y al CTLA-4. El estudio fue diseñado para demostrar incremento en la supervivencia libre de progresión, y fue positivo con una reducción en el riesgo de progresión del 35% a favor de la combinación, con un perfil de toxicidad favorable. La FDA aprobó la combinación en marzo 18 de 2022 **(76)**.

En 827 pacientes con cáncer de endometrio avanzado previamente tratadas con progresión luego de quimioterapia con platino se exploró la combinación de Pembro más lenvatinib comparada con quimioterapia en el estudio KEYNOTE-775 **(77)**. La mediana de supervivencia general fue superior en el grupo de Pembro más lenvatinib, alcanzando 18.3 meses, comparada con 11.4 meses en el brazo control. El beneficio se observó en pacientes con y sin deficiencias en la reparación de desajustes de ADN. La FDA aprueba la combinación en julio 22 de 2021 **(78)**.

También en 2022 se publica el CheckMate 816, un estudio fase 3 que aleatorizó 505 pacientes con NSCLC etapas Ib a IIIa resecable a recibir 3 ciclos de Nivo más quimioterapia basada en platino neoadyuvante o quimioterapia basada en platino, seguido por cirugía **(79)**. Los desenlaces primarios fueron supervivencia libre de evento y tasa de respuesta patológica completa. La mediana supervivencia libre de evento fue de 31,6 meses en el brazo con Nivo y 20,8 meses en el brazo control, con una Razón de Riesgo de 0,63. La tasa de respuesta patológica completa fue 24,0% comparada con 2,2%, también a favor del brazo con Nivo. En marzo 7 de 2022, la FDA aprueba la indicación **(80)**.

En 2022 se publica un estudio aleatorizado fase 3 que compara TILs con Ipi en 168 pacientes con melanoma avanzado en primera línea **(81)**. Como ya se explicó, la terapia con TIL se basa en la infusión de linfocitos infiltrantes de tumor autólogos expandidos fuera del cuerpo seguido por terapia de altas dosis con IL-2. El estudio muestra un incremento en la supervivencia libre de progresión y supervivencia general a favor de los TILs, con una elevada toxicidad (100% de toxicidad grado 3 o mayor en con la terapia con TIL, comparada con 57% en el grupo de Ipi).

Otro estudio de prueba de concepto que se publica en el NEJM en 2022 es el que demuestra una tasa de respuesta del 100% de los pacientes tratados con dostarlimab, un inhibidor de PD-L1, en 12 pacientes con cáncer de recto etapa II/III y con deficiencia en la reparación de desajustes de ADN **(82)**. Los resultados son preliminares y no han dado origen a aprobación regulatoria por la FDA.

2023 - Nivolumab, Pembrolizumab y Durvalumab perioperatorio en NSCLC, dostarlimab en cáncer de endometrio avanzado, tarlatamab en SCLC metastásico previamente tratado.

En 2023 se publican en el NEJM los resultados del estudio NADIM II y KEYNOTE-671 y AEGEAN que exploran la combinación de inhibición de PD-(L)1 más quimioterapia preoperatoria, seguida por inhibición de PD-(L)1 adyuvante **(83-85)**.

En el estudio fase II NADIM II se incluyeron 86 pacientes con NSCLC etapas IIIa y IIIb resecables y se aleatorizaron a recibir Nivo más quimioterapia basada en platino preoperatoria, seguida por 6 meses de Nivo adyuvante en pacientes a los que se les pudo realizar una resección quirúrgica completa **(83)**. El desenlace principal del estudio fue la tasa de respuesta completa. El estudio fue positivo, encontrando una tasa de respuesta completa del 37% en el brazo con Nivo, comparada con 7% en el brazo control. En el mismo número de agosto de 2023, se presenta el estudio fase 3 KEYNOTE-671 en el que se incluyeron 797 pacientes con NSCLC resecable en etapas II y III **(84)**. Los pacientes se aleatorizaron a Pembro más quimioterapia basada en platino por 4 ciclos antes de la cirugía, seguido por Pembro adyuvante hasta completar un año de tratamiento con el agente. El brazo control recibió quimioterapia más placebo en la fase neoadyuvante, y placebo en la fase adyuvante. Los desenlaces primarios fueron supervivencia libre de evento, y supervivencia global. Luego de un seguimiento mediano de 24 meses se encontró un beneficio en la supervivencia libre de evento en el brazo de pembrolizumab con 62,4%, comparado con 40,6% en el brazo control. Un beneficio del 42% a favor del brazo con Pembro. La tasa de respuesta patológica mayor fue de 30,2% comparada con 11%, también a favor del brazo experimental. Basado en este estudio, la FDA aprobó la indicación en octubre 16 de 2023.

En noviembre de 2023 se publica el estudio AEGEAN **(85)** con un diseño muy similar al KEYNOTE-671, con una fase preoperatoria de 4 ciclos de quimioterapia más durvalumab en el brazo experimental, y quimioterapia más placebo en el brazo control. Después de cirugía se administró durvalumab o placebo por 1 año. El AEGEAN también evidenció una mejor tasa de respuesta patológica completa y supervivencia libre de evento a favor del brazo de durvalumab.

En el estudio RUBY se incluyeron 494 pacientes con cáncer de endometrio etapas III y IV o en primera recurrencia y las aleatorizaron a recibir quimioterapia de inducción con 6 ciclos de quimioterapia carboplatino más paclitaxel junto con dostarlimab, seguido por dostarlimab de mantenimiento por 3 años en el brazo experimental o la misma quimioterapia más placebo, seguido por placebo de mantenimiento en el brazo control **(86)**. El desenlace primario fue supervivencia libre de progresión. El 23.9% de las pacientes tenían defectos en la reparación de desajustes de ADN. El estudio fue positivo en todos los subgrupos, con una reducción del riesgo de progresión del 36%. La supervivencia libre de progresión a 24 meses en el brazo de dostarlimab fue de 36,1% comparada con 18,1%. El beneficio fue más marcado en pacientes con deficiencia en la reparación de desajustes de ADN o alta inestabilidad microsatelital, quienes exhibieron una supervivencia libre de progresión a 24 meses de 61,4% comparada con 15,1%, una reducción del riesgo del 72%. Basados en estos resultados, la FDA aprueba en julio 31 de 2023 el uso de dostarlimab más quimioterapia en pacientes con carcinoma de endometrio avanzado con defectos en la reparación de desajustes de ADN o con alta inestabilidad microsatelital **(87)**.

El tarlatamab es un anticuerpo bi-específico que actúa como activador de los linfocitos T al ligar al CD3 y simultáneamente se une al ligando 3 similar al delta (DLL3) que es ubicuo en SCLC. En el estudio fase 2 DeLLphi-301 se incluyeron 220 pacientes con SCLC que habían recibido una mediana de 2 líneas de tratamiento fueron tratados en dos cohortes con dosis de tarlatamab 10 mg y de 100 mg **(88)**. Los resultados muestran una tasa de respuesta de 40% y 32% en el grupo de 10 mg y de 100 mg, respectivamente. La respuesta fue duradera, más de 6 meses, en 59% de los pacientes que respondieron. La supervivencia global a 9 meses fue de 66% y 68% en las cohortes. La toxicidad principal

es el síndrome de liberación de citoquinas similar al observado en otras terapias celulares. Basados en este resultado, el tarlatamab recibe la Designación de Terapia Innovadora por la FDA, una estrategia para acelerar la aprobación de medicamentos innovadores en tiempo real **(89)**.

Migración a etapas más tempranas de los inhibidores de punto de control inmunológico en oncología a través del NEJM

Como se ha visto, los resultados de inmuno-oncología publicados en el NEJM modifican la práctica. Otro aspecto que merece ser resaltado es cómo muchos de estos agentes inician incorporación en la práctica en pacientes con enfermedad avanzada, ya refractaria a otros tratamientos, y los estudios subsecuentes muestran cómo se van posicionando en forma gradual en líneas más tempranas de la enfermedad metastásica, en mantenimiento luego de terapia locorregional definitiva, adyuvancia, e incluso en neoadyuvancia. Este patrón se discierne en el *Journal* para melanoma (**Figura 2**), NSCLC (**Figura 3**), cáncer urotelial, cáncer de mama triple negativo, cáncer de endometrio.

Consideraciones metodológicas de estudios que dan origen a aprobación de inhibidores de punto de control inmunológico en oncología publicados en el NEJM y en otras revistas científicas

A diciembre 30 de 2023, la FDA ha aprobado un total de 88 indicaciones para inhibidores de punto de control inmunológico en oncología, discriminados así: pembrolizumab con 37 indicaciones; Nivolumab, 18; Atezolizumab, 11; Ipilimumab más nivolumab, 7; Durvalumab, 5; Avelumab, 4; Dostarlimab, 3; Ipilimumab, 2 y Nivolumab más relatlimab, 1. Las compañías farmacéuticas han retirado voluntariamente sus productos de 6 indicaciones por diversos motivos. El más prominente es el reconocimiento de poco beneficio clínico con la indicación en la medida en la que se conoce evidencia en el seguimiento posterior a la aprobación. La distribución de estas reversas por medicamento es la siguiente: Nivolumab, 2; Atezolizumab, 2; Durvalumab, 1; Pembrolizumab, 1.

El 56% (46/82) de las indicaciones aprobadas por la FDA para inhibidores de punto de control inmunológico que siguen vigentes fueron publicadas en el NEJM. El 89% (41/46) de ellos son estudios fase 3 (**Figura 4**). Cinco indicaciones aprobadas por la FDA se basaron en estudios publicados en el *Journal* en donde no había brazo control, incluyendo los estudios seminales con Ipi más Nivo, Pembro y Pembro después de Ipi en melanoma avanzado **(19-21)**, terapia anti PD1 en linfoma de Hodgkin en recaída **(33)**, y en deficiencia en la reparación de desajustes de ADN **(34)**. Solo una de las seis indicaciones publicadas en el NEJM y aprobadas por la FDA ha sido retirada por el dueño **(50)**.

El 44% (36/82) de las aprobaciones vigentes de inhibidores de punto de control inmunológico en los Estados Unidos fueron publicadas en revistas que no son el NEJM. El 61% (22/36) de éstas se basan en estudios fase 3 o, al menos, en estudios aleatorizados con brazo control (90-112), y el 39% (14/36) se basan en estudios sin brazo control **(113-128)** (**Figura 4**). Las revistas *Lancet Oncology*, *Lancet*, y el *Journal of Clinical Oncology* contribuyeron con 12, 11 y 7, publicaciones respectivamente, para un total de 30 de las 41 publicaciones que sirvieron de base para aprobación regulatoria. Como agregado, el 73% de los estudios que dieron origen a aprobaciones no publicados en el NEJM se encuentran en estas tres revistas. *Lancet*, *Lancet Oncology* y el *Journal of Clinical Oncology* también fueron las revistas donde se concentraron la mayor cantidad de estudios fase 3 con 9, 6 y 4 estudios, respectivamente. Como agregado, estas 3 revistas publicaron el 86% de los estudios aleatorizados que dieron origen a aprobaciones regulatorias por la FDA excluyendo las originadas en el NEJM. A modo de descripción, se puede afirmar que la proporción de estudios que dan origen a registro que tienen brazo control es mayor en el NEJM al compararla con no-NEJM ($\chi 2$ p=0,0028).

De las indicaciones retiradas por el dueño, el 83% (5/6) corresponden a estudios no aleatorizados que no fueron publicados en el NEJM **(115, 116,**

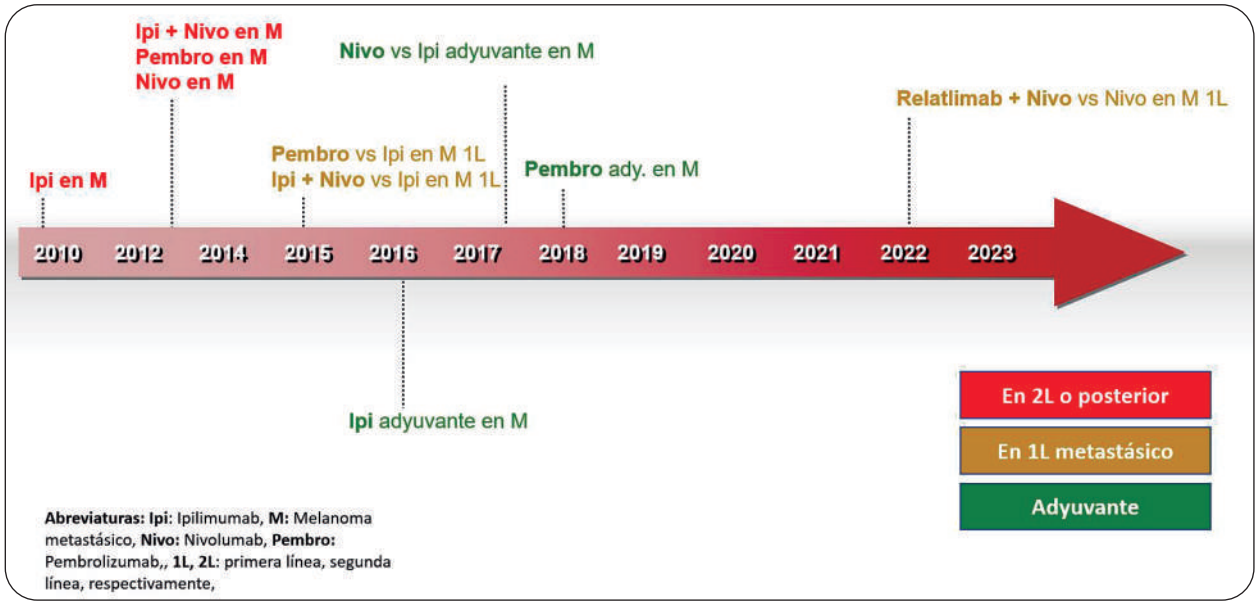


Figura 2. Estudios de inhibidores de punto de control inmunológico publicados en el New England Journal of Medicine en melanoma (enfermedad avanzada a adyuvancia).

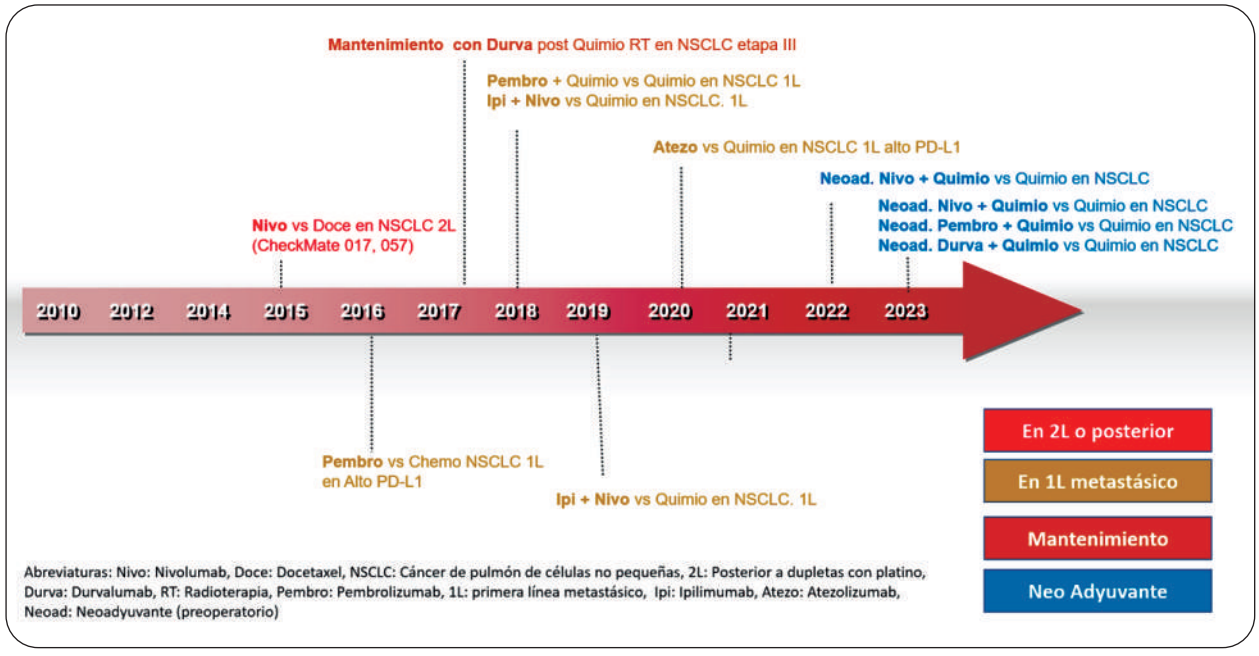


Figura 3. Estudios de inhibidores de punto de control inmunológico publicados en el New England Journal of Medicine en cáncer de pulmón de células no pequeñas (de enfermedad avanzada a neo-adyuvancia).

129, 130, 124). Dos de las dos indicaciones publicadas en el *Journal of Thoracic Oncology* fueron retiradas por la compañía farmacéutica **(116, 124)**. En general, las indicaciones basadas en estudios no aleatorios tienen mayor probabilidad de no permanencia en el tiempo ($\chi 2$ p = 0,000286) y se pueden considerar frágiles **(125)**. Sin embargo, no se puede considerar que las indicaciones derivadas

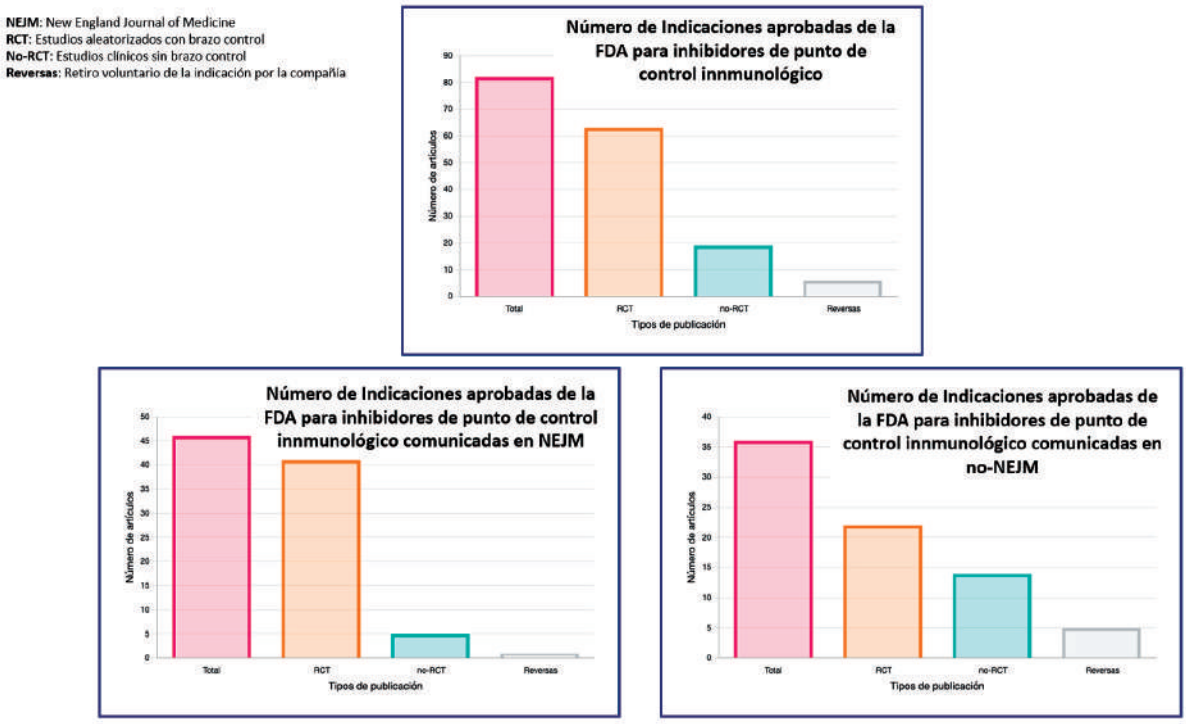


Figura 4. Indicaciones aprobadas por la FDA para inhibidores de punto de control inmunológico que siguen vigentes y fueron publicadas en el New England Journal of Medicine.

de estudios no publicados por el NEJM son más frágiles que las publicadas en el NEJM con respecto a la probabilidad de retiro de indicación por la compañía ($\chi 2$ p = 0,06). Por otro lado, este análisis se basa en tan solo 88 publicaciones circunscritas a un ámbito específico de la disciplina médica.

Limitaciones de este análisis incluyen la ponderación superficial de la calidad de cada uno de los estudios incluidos en el análisis. Tampoco se pondera el impacto relativo de cada aprobación según la carga demográfica de la condición ni tiempo de vida agregado con la implementación de la indicación. En este análisis, un resultado positivo en NSCLC es tan significativo como uno en cáncer de células de Merkel, cuando hay varios órdenes de magnitud en la diferencia del impacto epidemiológico que significa una leve mejoría en el primero, y hay un impacto esencialmente nulo desde el punto de vista de salud pública con cualquier mejoría, por dramática que sea, en el segundo. Las herramientas para solventar estas limitaciones están fuera de las capacidades del autor.

Un ejercicio similar se puede realizar con otras áreas de la hemato-oncología como terapia dirigida, terapias con conjugados anticuerpo-droga o terapia celular, por dar unos ejemplos.

En conclusión, Se describe la dominancia del NEJM en el campo de la diseminación de resultados de impacto en el campo de la inmunoterapia del cáncer. Las aprobaciones basadas en estudios prospectivos con brazo control tienen menor probabilidad de retiro voluntario de indicación por la compañía farmacéutica. En el NEJM se han publicado poco más de la mitad de los estudios que dan origen a las aprobaciones regulatorias en los Estados Unidos en el campo de los inhibidores de punto de control inmunológico. Sin embargo, para cubrir el 92% de las indicaciones aprobadas a la fecha, habría que incluir además a *Lancet Oncology Lancet,* y el *Journal of Clinical Oncology* a la lista de literatura de alto impacto en inmunoterapia en oncología clínica. El NEJM es *primus inter pares*.

Agradecimiento

Este artículo fue solicitado por el doctor Andrés Cardona y se originó en mi ponencia "Historia de la inmunoterapia y expansión de sus indicaciones según el *New England Journal of Medicine*" realizada en el Centro de Investigación y Tratamiento sobre Cáncer (CTIC) en Bogotá en octubre 28, 2023. La conferencia fue auspiciada por Aztra Zeneca. Agradezco a Andrés Cardona por brindarme la oportunidad de plasmar mis ideas en este escrito.

Referencias

1. *Ghasemi A, Mirmiran P, Kashfi K, Bahadoran Z. Scientific Publishing in Biomedicine: A Brief History of Scientific Journals. Int J Endocrinol Metab. 2022;21(1):e131812. doi: 10.5812/ijem- 131812.*
2. *Stenzl A, Sternberg CN, Ghith J, Serfass L, Schijvenaars BJA, Sboner A. Application of artificial intelligence to overcome clinical information overload in urological cancer. BJU Int. 2022;130(3):291-300. doi: 10.1111/bju.15662.*
3. *Lu K, Yu S, Yu M, Sun D, Huang Z, Xing H, et al. Bibliometric Analysis of Tumor Immunotherapy Studies. Med Sci Monit. 2018;24:3405-3414. doi: 10.12659/MSM.910724.*
4. *Abi Jaoude J, Kouzy R, Rooney M, Thompson P, Patel R, Turner MC, et al. Impact factor and citation metrics in phase III cancer trials. Oncotarget. 2021;12(18):1780-1786. doi: 10.18632/oncotarget.28044.*
5. *SCImago, (n.d.). [Internet] SJR – SCImago Journal & Country Rank [Portal]. [Consultado 29 dic 2023]. Disponible en: http://www.scimagojr.com*
6. *Drugs.com - prescription drug information [Internet]. Drugs.com. [Consultado 11 de nov 2023]. Disponible en: https://www.drugs.com/*
7. *Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, Leitman S, Chang AE, Ettinghausen SE, et al. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. N Engl J Med. 1985;313(23):1485- 92. doi: 10.1056/NEJM198512053132327.*
8. *Morgan DA, Ruscetti FW, Gallo R. Selective in vitro growth of T lymphocytes from normal human bone marrows. Science. 1976;193(4257).*
9. *Canavan, N.A Cure Within: Scientists Unleashing the Immune System to Kill Cancer New York, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press. 2017.*
10. *Immunotherapy of advanced cancer. N Engl J Med. 1987 Jan 29;316(5):274-6. doi: 10.1056/NEJM198701293160512.*
11. *Rosenberg SA, Packard BS, Aebersold PM, Solomon D, Topalian SL, Toy ST, et al. Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma. A preliminary report. N Engl J Med. 1988 Dec 22;319(25):1676-80. doi: 10.1056/NEJM198812223192527.*
12. *Topalian SL, Muul LM, Solomon D, Rosenberg SA. Expansion of human tumor infiltrating lymphocytes for use in immunotherapy trials. J Immunol Methods. 1987;102(1):127-41. doi: 10.1016/s0022-1759(87)80018-2.*
13. *Negrier S, Escudier B, Lasset C, Douillard JY, Savary J, Chevreau C, et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa- 2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. Groupe Français d'Immunothérapie. N Engl J Med. 1998;338(18):1272-8. doi: 10.1056/NEJM199804303381805.*
14. *Alva A, Daniels GA, Wong MK, Kaufman HL, Morse MA, McDermott DF, et al. Contemporary experience with high-dose interleukin-2 therapy and impact on survival in patients with metastatic melanoma and metastatic renal cell carcinoma. Cancer Immunol Immunother. 2016;65(12):1533-1544. doi: 10.1007/s00262-016-1910-x.*
15. *Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007;356(2):115-24. doi: 10.1056/NEJMoa065044.*
16. *Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010;363(8):711-23. doi: 10.1056/NEJMoa1003466. Erratum in: N Engl J Med. 2010;363(13):1290.*
17. *Yervoy (ipilimumab)FDA approval history [Internet]. Drugs.com [Consultado 11 Nov 2023]. Disponible en: https://www.drugs.com/history/yervoy.html*
18. *Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med. 2011;364(26):2517-26. doi: 10.1056/NEJMoa1104621.*
19. *Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med. 2013;369(2):122-33. doi: 10.1056/NEJMoa1302369. Erratum in: N Engl J Med. 2018;379(22):2185.*

20. *Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. N Engl J Med. 2013;369(2):134-44. doi: 10.1056/NEJMoa1305133. Erratum in: N Engl J Med. 2018;379(22):2185.*

21. *Robert C, Ribas A, Wolchok JD, Hodi FS, Hamid O, Kefford R, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. Lancet. 2014;384(9948):1109-17. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60958-2.*

22. *Keytruda (pembrolizumab) FDA approval history [Internet]. Drugs.com. [consultado 11 Nov 2023]. Disponible en:: https://www.drugs.com/history/keytruda.html*

23. *Opdivo (nivolumab) FDA approval history [Internet]. Drugs.com. [consultado 11 Nov 2023]. Disponible en: https://www.drugs.com/history/opdivo.html*

24. *Hazarika M, Chuk MK, Theoret MR, Mushti S, He K, Weis SL, et al. U.S. FDA Approval Summary: Nivolumab for Treatment of Unresectable or Metastatic Melanoma Following Progression on Ipilimumab. Clin Cancer Res. 2017;23(14):3484-3488. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0712.*

25. *Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med. 2015;372(4):320-30. doi: 10.1056/NEJMoa1412082.*

26. *Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2015;372(26):2521- 32. doi: 10.1056/NEJMoa1503093.*

27. *Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med. 2015;373(1):23- 34. doi: 10.1056/NEJMoa1504030. Erratum in: N Engl J Med. 2018;379(22):2185.*

28. *Yervoy (ipilimumab)FDA approval history [Internet]. Drugs.com [Consultado 11 Nov 2023]. Disponible en: https://www.drugs.com/history/yervoy.html*

29. *Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2017;377(14):1345-1356. doi: 10.1056/NEJMoa1709684. Erratum in: N Engl J Med. 2018;379(22):2185.*

30. *Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non- Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015;373(2):123-35. doi: 10.1056/NEJMoa1504627.*

31. *Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015;373(17):1627- 39. doi: 10.1056/NEJMoa1507643.*

32. *Kazandjian D, Suzman DL, Blumenthal G, Mushti S, He K, Libeg M, et al. FDA Approval Summary: Nivolumab for the Treatment of Metastatic Non- Small Cell Lung Cancer With Progression On or After Platinum-Based Chemotherapy. Oncologist. 2016;21(5):634-42. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0507.*

33. *Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2015;372(4):311-9. doi: 10.1056/NEJMoa1411087.*

34. *Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. N Engl J Med. 2015;372(26):2509-20. doi: 10.1056/NEJMoa1500596.*

35. *Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015;373(19):1803-13. doi: 10.1056/NEJMoa1510665.*

36. *Xu JX, Maher VE, Zhang L, Tang S, Sridhara R, Ibrahim A, et al. FDA Approval Summary: Nivolumab in Advanced Renal Cell Carcinoma After Anti-Angiogenic Therapy and Exploratory Predictive Biomarker Analysis. Oncologist. 2017;22(3):311-317. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0476.*

37. *Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. KEYNOTE-001 Investigators. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2015;372(21):2018-28. doi: 10.1056/NEJMoa1501824.*

38. *Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. N Engl J Med. 2016;375(19):1845-1855. doi: 10.1056/NEJMoa1611299. Erratum in: N Engl J Med. 2018;379(22):2185.*

39. *Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. N Engl J Med. 2016;375(19):1856- 1867. doi: 10.1056/NEJMoa1602252.*

40. *Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, et al. KEYNO-*

TE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2016;375(19):1823-1833. doi: 10.1056/NEJMoa1606774.

41. *Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. PACIFIC Investigators. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017;377(20):1919-1929. doi: 10.1056/NEJ-Moa1709937.*

42. *Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, et al. KEYNOTE-045 Investigators. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2017;376(11):1015-1026. doi: 10.1056/NEJ-Moa1613683.*

43. *Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. CheckMate 238 Collaborators. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. N Engl J Med. 2017;377(19):1824-1835. doi: 10.1056/NEJMoa1709030.*

44. *Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, Haydon A, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. N Engl J Med. 2018;378(19):1789-1801. doi: 10.1056/NEJMoa1802357.*

45. *Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018;378(22):2078-2092. doi: 10.1056/NEJ-Moa1801005.*

46. *Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. KEYNOTE-407 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018;379(21):2040-2051. doi: 10.1056/NEJ-Moa1810865.*

47. *Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. N Engl J Med. 2018;378(22):2093-2104. doi: 10.1056/NEJ-Moa1801946.*

48. *Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. CheckMate 214 Investigators. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2018;378(14):1277-1290. doi: 10.1056/NEJMoa1712126.*

49. *Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, Hamid O, Hodi FS, Moschos SJ, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. N Engl J Med. 2018;379(8):722-730. doi: 10.1056/NEJMoa1805453.*

50. *Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. IMpassion130 Trial Investigators. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2018;379(22):2108-2121. doi: 10.1056/NEJ-Moa1809615.*

51. *Drugs.com [Internet]. Drugs.com [Consultado 11 Nov 2023]. Disponible en: https://www.drugs.com/clinical_trials/genentech-provides-update-tecentriq-u-s-indication-pd-l1-positive-metastatic-triple-negative-breast-20136.*

52. *Narayan P, Wahby S, Gao JJ, Amiri-Kordestani L, Ibrahim A, Bloomquist E, Tang S, et al. FDA Approval Summary: Atezolizumab Plus Paclitaxel Protein-bound for the Treatment of Patients with Advanced or Metastatic TNBC Whose Tumors Express PD-L1. Clin Cancer Res. 2020;26(10):2284-2289. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3545.*

53. *Horn L, Mansfield AS, Szczęsna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. IMpower133 Study Group. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018;379(23):2220-2229. doi: 10.1056/NEJMoa1809064.*

54. *Drugs.com [Internet]. Drugs.com [Consultado 11 Nov 2023]. Disponible en: https://www.drugs.com/history/tecentriq.html*

55. *Mathieu L, Shah S, Pai-Scherf L, Larkins E, Vallejo J, Li X, et al. FDA Approval Summary: Atezolizumab and Durvalumab in Combination with Platinum-Based Chemotherapy in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer. Oncologist. 2021 May;26(5):433-438. doi: 10.1002/onco.13752.*

56. *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):2020-2031. doi: 10.1056/NEJMoa1910231.*

57. *Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2019;380(12):1103-1115. doi: 10.1056/NEJMoa1816047.*

58. *Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. KEYNOTE-426 Investigators. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2019;380(12):1116-1127. doi: 10.1056/ NEJ-Moa1816714.*

59. *Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. KEYNOTE-522 Investigators. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2020;382(9):810-821. doi: 10.1056/NEJMoa1910549.*

60. *Shah M, Osgood CL, Amatya AK, Fiero MH, Pierce WF, Nair A, et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for Neoadjuvant and Adjuvant Treatment of Patients with High-Risk Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. Clin Cancer Res. 2022;28(24):5249-5253. doi: 10.1158/1078-0432. CCR-22-1110.*

61. *Schmid P, Cortes J, Dent R, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, et al. KEYNOTE-522 Investigators. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2022;386(6):556-567. doi: 10.1056/NEJMoa2112651.*

62. *André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2020;383(23):2207-2218. doi: 10.1056/NEJMoa2017699.*

63. *Casak SJ, Marcus L, Fashoyin-Aje L, Mushti SL, Cheng J, Shen YL, et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the First-line Treatment of Patients with MSI-H/dMMR Advanced Unresectable or Metastatic Colorectal Carcinoma. Clin Cancer Res. 2021;27(17):4680-4684. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0557.*

64. *Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2020;383(13):1218- 1230. doi: 10.1056/NEJMoa2002788.*

65. *Bavencio (avelumab) FDA approval history [Internet]. [Consultado 11 Nov 2023]. Disponible en: https://www.drugs.com/history/bavencio.html*

66. *Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. N Engl J Med. 2020;383(14):1328-1339. doi: 10.1056/NEJ-Moa1917346.*

67. *Akinboro O, Larkins E, Pai-Scherf LH, Mathieu LN, Ren Y, Cheng J, et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab, Atezolizumab, and Cemiplimab-rwlc as Single Agents for First-Line Treatment of Advanced/Metastatic PD-L1-High NSCLC. Clin Cancer Res. 2022;28(11):2221-2228. doi: 10.1158/1078-0432. CCR-21-3844.*

68. *Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. IMbrave150 Investigators. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 2020;382(20):1894-1905. doi: 10.1056/NEJ-Moa1915745.*

69. *Casak SJ, Donoghue M, Fashoyin-Aje L, Jiang X, Rodriguez L, Shen YL, et al. FDA Approval Summary: Atezolizumab Plus Bevacizumab for the Treatment of Patients with Advanced Unresectable or Metastatic Hepatocellular Carcinoma. Clin Cancer Res. 2021;27(7):1836-1841. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3407.*

70. *Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Chang YH, et al. KEYNOTE-564 Investigators. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2021;385(8):683-694. doi: 10.1056/NEJMoa2106391.*

71. *Motzer R, Alekseev B, Rha SY, Porta C, Eto M, Powles T, et al. CLEAR Trial Investigators. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2021;384(14):1289-1300. doi: 10.1056/NEJMoa2035716.*

72. *Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Bourlon MT, Zurawski B, et al. CheckMate 9ER Investigators. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2021;384(9):829-841. doi: 10.1056/NEJMoa2026982.*

73. *Colombo N, Dubot C, Lorusso D, Caceres MV, Hasegawa K, Shapira-Frommer R, et al. KEYNOTE-826 Investigators. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. N Engl J Med. 2021;385(20):1856-1867. doi: 10.1056/NEJMoa2112435.*

74. *Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, Schenker M, Valderrama BP, Tomita Y, et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2021;384(22):2102- 2114. doi: 10.1056/NEJMoa2034442. Erratum in: N Engl J Med. 2021;385(9):864.*

75. *Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, Ascierto PA, Matamala L, Castillo Gutiérrez E, et al. RELATIVITY-047 Investigators. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2022;386(1):24-34. doi: 10.1056/NEJMoa2109970.*

76. *Opdualag (nivolumab and relatlimab-rmbw) FDA Approval History [Internet]. Drugs.com [Consultado 11 Nov 2023]. Disponible en: https://www.drugs.com/history/opdualag.html, consultado en 11/2023.*

77. *Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, Santin AD, Colomba E, Miller DS, et al. Study 309–KEYNOTE-775 Investigators. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. N Engl J Med. 2022;386(5):437-448. doi: 10.1056/ NEJMoa2108330.*

78. *Arora S, Balasubramaniam S, Zhang W, Zhang L, Sridhara R, Spillman D, et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab plus Lenvatinib for Endo-*

metrial Carcinoma, a Collaborative International Review under Project Orbis. Clin Cancer Res. 2020;26(19):5062-5067. doi: 10.1158/1078-0432. CCR-19-3979.

79. *Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, Felip E, et al. CheckMate 816 Investigators. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. N Engl J Med. 2022;386(21):1973-1985. doi: 10.1056/NEJMoa2202170.*

80. *Akinboro O, Drezner N, Amatya A, Runyan J, Fourie-Zirkelbach J, Zhao M, et al. US Food and Drug Administration Approval Summary: Nivolumab Plus Platinum-Doublet Chemotherapy for the Neoadjuvant Treatment of Patients With Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2023;41(17):3249-3259. doi: 10.1200/JCO.22.02509.*

81. *Rohaan MW, Borch TH, van den Berg JH, Met Ö, Kessels R, Geukes Foppen MH, et al. Tumor- Infiltrating Lymphocyte Therapy or Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2022;387(23):2113-2125. doi: 10.1056/NEJ-Moa22102.*

82. *Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, Weiss J, Shia J, Lamendola-Essel M, et al. PD-1 Blockade in Mismatch Repair-Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer. N Engl J Med. 2022;386(25):2363- 2376. doi: 10.1056/NEJMoa2201445.*

83. *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):504-513. doi: 10.1056/ NEJMoa2215530.*

84. *Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee SH, Gao S, et al. KEYNOTE-671 Investigators. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2023;389(6):491-503. doi: 10.1056/NEJ-Moa2302983.*

85. *Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, Taube JM, Galffy G, Hochmair M, et al. AEGEAN Investigators. Perioperative Durvalumab for Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2023;389(18):1672-1684. doi: 10.1056/NEJMoa2304875.*

86. *Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, dePont Christensen R, Novák Z, Black D, et al. RUBY Investigators. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. N Engl J Med. 2023;388(23):2145-2158. doi: 10.1056/NEJMoa2216334.*

87. *Jemperli (dostarlimab-gxly) FDA approval history [Internet]. Drugs.com. [Consultado 11 Nov 2023]. Disponible en: https://www.drugs.com/history/jemperli.html*

88. *Ahn MJ, Cho BC, Felip E, Korantzis I, Ohashi K, Majem M, et al. DeLLphi-301 Investigators. Tarlatamab for Patients with Previously Treated Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2023;389(22):2063-2075. doi: 10.1056/NEJMoa2307980.*

89. *PR Newswire [Internet] Consultado 13 Dic 2023]. Disponible en: https://www.prnewswire.com/news-releases/fda-grants-priority-review-to-amgens-tarlatamab-application-for-advanced-small-cell-lung-cancer-302014639.html*

90. *Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2021 Jan 30;397(10272):375-386. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32714-8. Epub 2021 Jan 21. Erratum in: Lancet. 2021 Feb 20;397(10275).*

91. *Yau T, Kang YK, Kim TY, El-Khoueiry AB, Santoro A, Sangro B, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma Previously Treated With Sorafenib: The CheckMate 040 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2020;6(11):e204564. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.4564. Erratum in: JAMA Oncol. 2021;7(1):140.*

92. *Kato K, Cho BC, Takahashi M, Okada M, Lin CY, Chin K, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20(11):1506-1517. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30626-6. Erratum in: Lancet Oncol. 2019;20(11):e613.*

93. *Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2021;398(10294):27-40. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00797-2.*

94. *Kirkwood JM, Del Vecchio M, Weber J, Hoeller C, Grob JJ, Mohr P, Loquai C, et al. Adjuvant nivolumab in resected stage IIB/C melanoma: primary results from the randomized, phase 3 CheckMate 76K trial. Nat Med. 2023;29(11):2835-2843. doi: 10.1038/s41591-023-02583-2. Erratum in: Nat Med. 2023;3.*

95. *Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. CASPIAN investigators. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomi-*

sed, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2019;394(10212):1929-1939. doi: 10.1016/ S0140-6736(19)32222-6.

96. *Oh DY, Ruth He A, Qin S, Chen LT, Okusaka T, et al. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. NEJM Evid. 2022;1(8):EVIDoa2200015. doi: 10.1056/EVIDoa2200015.*

97. *Johnson ML, Cho BC, Luft A, Alatorre-Alexander J, Geater SL, Laktionov K, Kim SW, Ursol G, et al. POSEIDON investigators. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. J Clin Oncol. 2023;41(6):1213-1227. doi: 10.1200/JCO.22.00975.*

98. *Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, Gadgeel SM, et al. OAK Study Group. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2017;389(10066):255-265. doi: 10.1016/S0140- 6736(16)32517-X. Erratum in: Lancet. 2017;389(10077):e5.*

99. *West H, McCleod M, Hussein M, Morabito A, Rittmeyer A, Conter HJ, Kopp HG, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20(7):924-937. doi: 10.1016/ S1470-2045(19)30167-6.*

100. *Gutzmer R, Stroyakovskiy D, Gogas H, Robert C, Lewis K, Protsenko S, et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAFV600 mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2020;395(10240):1835-1844. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30934-X. Erratum in: Lancet. 2020;396(10249):466.*

101. *Felip E, Altorki N, Zhou C, Csőszi T, Vynnychenko I, Goloborodko O, et al. IMpower010 Investigators. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2021;398(10308):1344-1357. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02098-5.*

102. *Burtness B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G Jr, et al. KEYNOTE-048 Investigators. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2019;394(10212):1915-1928. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32591-7.*

103. *Finn RS, Ryoo BY, Merle P, Kudo M, Bouattour M, Lim HY, et al. KEYNOTE-240 investigators. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. J Clin Oncol. 2020;38(3):193-202. doi: 10.1200/JCO.19.01307.*

104. *Burtness B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G Jr, et al. KEYNOTE-048 Investigators. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2019;394(10212):1915-1928. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32591-7.*

105. *Kojima T, Shah MA, Muro K, Francois E, Adenis A, Hsu CH, et al. KEYNOTE-181 Investigators. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. J Clin Oncol. 2020;38(35):4138-4148. doi: 10.1200/JCO.20.01888.*

106. *Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM, et al. KEYNOTE-355 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. Lancet. 2020;396(10265):1817-1828. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32531-9.*

107. *Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, et al. KEYNOTE-590 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet. 2021;398(10302):759-771. doi: 10.1016/ S0140 6736(21)01234-4. Erratum in: Lancet. 2021;398(10314):1874.*

108. *Janjigian YY, Kawazoe A, Bai Y, Xu J, Lonardi S, Metges JP, et al. KEYNOTE-811 Investigators. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: interim analyses from the phase 3 KEYNOTE-811 randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2023;402(10418):2197-2208. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02033-0.*

109. *Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, Monk BJ, Mackay H, Santin AD, Miller DS, et al. Len¬vatinib Plus Pembrolizumab in Previously Treated Advan-*

ced Endometrial Cancer: Updated Efficacy and Safety From the Randomized Phase III Study 309/ KEYNOTE-775. J Clin Oncol. 2023;41(16):2904-2910. doi: 10.1200/JCO.22.02152.

110. *O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, Dafni U, Oselin K, Havel L, Esteban E, et al. EORTC-1416-LCG/ ETOP 8-15 – PEARLS/KEYNOTE-091 Investigators. 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):1274-1286. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00518-6.*

111. *Kelley RK, Ueno M, Yoo C, Finn RS, Furuse J, Ren Z, et al. KEYNOTE-966 Investigators. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2023;401(10391):1853-1865. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00727-4.*

112. *Rha SY, Oh DY, Yañez P, Bai Y, Ryu MH, Lee J, et al. KEYNOTE-859 investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2023;24(11):1181-1195. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00515-6.*

113. *Lenz HJ, Van Cutsem E, Luisa Limon M, Wong KYM, Hendlisz A, Aglietta M, et al. First-Line Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase II CheckMate 142 Study. J Clin Oncol. 2022;40(2):161-170. doi: 10.1200/JCO.21.01015.*

114. *Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz HJ, Morse MA, Desai J, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol. 2017;18(9):1182-1191. doi: 10.1016/S1470- 2045(17)30422-9.*

115. *El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, Kim TY, et al. Nivolumab in pa¬tients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. Lancet. 2017;389(10088):2492-2502. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31046-2.*

116. *Ready N, Farago AF, de Braud F, Atmaca A, Hellmann MD, Schneider JG, et al. Third-Line Nivolumab Monotherapy in Recurrent SCLC: CheckMate 032. J Thorac Oncol. 2019;14(2):237-244. doi: 10.1016/j.jtho.2018.10.003.*

117. *Kaufman HL, Russell J, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(10):1374-1385. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30364-3.*

118. *Patel MR, Ellerton J, Infante JR, Agrawal M, Gordon M, Aljumaily R, Britten CD, et al. Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIN Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial. Lancet Oncol. 2018;19(1):51-64. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30900-2.*

119. *André T, Berton D, Curigliano G, Sabatier R, Tinker AV, Oaknin A, et al. Antitumor Activity and Safety of Dostarlimab Monotherapy in Patients With Mismatch Repair Deficient Solid Tumors: A Nonrandomized Controlled Trial. JAMA Netw Open. 2023;6(11):e2341165. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.41165.*

120. *Seiwert TY, Burtness B, Mehra R, Weiss J, Berger R, Eder JP, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. Lancet Oncol. 2016;17(7):956-965. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30066-3.*

121. *Fuchs CS, Doi T, Jang RW, Muro K, Satoh T, Machado M, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. JAMA Oncol. 2018;4(5):e180013. doi: 10.1001/ jamaoncol.2018.0013.*

122. *Armand P, Rodig S, Melnichenko V, Thieblemont C, Bouabdallah K, Tumyan G, et al. Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 2019;37(34):3291-3299. doi: 10.1200/JCO.19.01389.*

123. *Bradford D, Demko S, Jin S, Mishra-Kalyani P, Beckles AR, Goldberg KB, et al. FDA Accelerated Approval of Pembrolizumab for Recurrent Locally Advanced or Metastatic Merkel Cell Carcinoma. Oncologist. 2020;25(7):e1077-e1082. doi: 10.1634/theoncologist.2020-0184.*

124. *Chung HC, Piha-Paul SA, Lopez-Martin J, Schellens JHM, Kao S, Miller WH Jr, Delord JP, et al. Pembrolizumab After Two or More Lines of Previous Therapy in Patients With Recurrent or Metastatic SCLC: Results From the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 Studies. J Thorac Oncol. 2020;15(4):618-627. doi: 10.1016/j. jtho.2019.12.109.*

125. *Shah MA, Kojima T, Hochhauser D, Enzinger P, Raimbourg J, Hollebecque A, Lordick F, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Heavily*

Pretreated Patients With Advanced, Metastatic Adenocarcinoma or Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus: The Phase 2 KEYNOTE-180 Stu¬dy. JAMA Oncol. 2019;5(4):546-550. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.5441.

126. *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):919-930. doi: 10.1016/ S1470-2045(21)00147-9.*

127. *Hughes BGM, Munoz-Couselo E, Mortier L, Bratland Å, Gutzmer R, Roshdy O, et al. Pembrolizumab for locally advanced and recurrent/metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (KEYNOTE-629 study): an open-label, nonrandomized, multicenter, phase II trial. Ann Oncol. 2021;32(10):1276- 1285. doi: 10.1016/j.annonc.2021.07.008.*

128. *O'Malley DM, Bariani GM, Cassier PA, Marabelle A, Hansen AR, De Jesus Acosta A, Miller WH Jr, et al. Pembrolizumab in Patients With Microsatellite Instability-High Advanced Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol. 2022;40(7):752-761. doi: 10.1200/ JCO.21.01874.*

129. *Powles T, O'Donnell PH, Massard C, Arkenau HT, Friedlander TW, Hoimes CJ, Lee JL, et al. Efficacy and Safety of Durvalumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: Updated Results From a Phase 1/2 Open-label Study. JAMA Oncol. 2017;3(9):e172411. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.2411.*

130. *Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar AV, Necchi A, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet. 2016;387(10031):1909-20. doi: 10.1016/ S0140-6736(16)00561-4.*

125. Taleb NN. Philosophy: 'Antifragility' as a mathematical idea. Nature. 2013;494(7438):430. doi: 10.1038/494430e.

DE LA ACADEMIA

Introducción

Gabriel Carrasquilla Gutiérrez[1]

1. Presidente, 2023-2025 de la Academia Nacional de Medicina.

La Ley 2 de 1979, en su artículo primero indica que "...*a partir de la vigencia de la presente Ley, la Academia Nacional de Medicina continuará siendo el organismo consultor y asesor del gobierno para todos los asuntos relacionas con la salud pública y la educación médica del pueblo colombiano*". Es por este mandato legal que la Academia ha realizado recientemente foros con académicos, expertos e investigadores sobre asuntos de salud pública que son relevantes para el país y a partir de los cuales se presentan recomendaciones al gobierno en calidad de organismo consultor y asesor, según la citada ley y aquella que dio origen a la Academia por medio de la Ley 71 de 1890.

Medicina presenta hoy el reporte de tres foros recientes que ha realizado la Academia de Medicina: *Abuso sexual en el marco del conflicto armado*, *COVID 19: Estado actual* y *Virus del papiloma humano y cáncer de cuello uterino: Agenda hacia la eliminación*. Además se realizó un foro sobre *Longevidad y centenarios: La oportunidad del siglo XXI* que dio lugar a un número completo de nuestra revista y otro sobre *Verdades económicas del sistema de salud*, que será reportado en el próximo número de *Medicina*.

En la reunión sobre *COVID 19: Estado actual* se destacaron como problemas de salud pública en el país los bajos niveles de vacunación en niños, el Covid prolongado tanto en niños como en personas mayores, la advertencia de que la transmisión continúa así no sea en los niveles de la pandemia de 2020-2021 y, por tanto, se debe continuar alerta y los efectos en salud mental. Todos estos problemas de salud pública relacionados con la reciente pandemia requieren ser abordados por el sistema de salud, tanto el gobierno para incrementar las

Correspondencia:
presidencia@
anmdecolombia.org.co

coberturas de vacunación, como el primer nivel de atención de IPS y aseguradoras para la detección temprana y el tratamiento oportuno.

En el foro sobre *Virus del papiloma humano y cáncer de cuello uterino: Agenda hacia la eliminación*, que tuvo la participación de quien fuera una de las investigadoras que más contribuyó a la identificación del VPH como agente causal del cáncer cervicouterino y el desarrollo de la vacuna, nuestra académica Nubia Muñoz se orientó a seguir la estrategia 70-90-90 de OMS y se formularon recomendaciones para desarrollarla en Colombia. Habiendo sido nuestro país uno de los de mayor incidencia de cáncer de cérvix, tiene un reto importante para su eliminación, siendo una enfermedad prevenible y, además, curable si se diagnostica y trata oportunamente.

El foro sobre *Abuso sexual en el marco del conflicto armado* se realizó en conjunto con la Jurisdicción Especial para la Paz -JEP y tuvo la presencia de víctimas, además de expertos en el tema, del premio Noble de la Paz, el expresidente Juan Manuel Santos y la intervención de una representante del Dr. Dennis de la República Democrática del Congo (RDC) y premio Nobel de la paz por su trabajo en este tema. Se dimensionó como un problema de salud pública dada su alta frecuencia, su carácter prevenible, la debilidad de nuestras instituciones de salud para abordar el problema desde la perspectiva de atención a las víctimas porque no existe ni la infraestructura ni la formación de profesionales de salud para hacerlo y las principales consecuencias son en la salud física y mental de las víctimas. Se informó que el premio Nobel de paz, Dr. Dennis, dará el apoyo a Colombia para establecer un hospital especializado en atención de víctimas de violencia sexual, como lo tiene en la RDC.

La Academia de Medicina y el grupo de Acuerdos Fundamentales sobre la reforma de la salud han participado en las discusiones que se han dado en espacios académicos, del Congreso de la República, del gobierno y otras entidades del estado. Hemos sido reiterativos en que debe haber espacios de dialogo y concertación para llegar a acuerdos entre los diferentes actores del sector. Los recientes comunicados que presentamos hoy en la revista así lo dejan ver. La Academia ha ofrecido su espacio imparcial, objetivo, técnico para que se abra la discusión participativa, transparente, destacando que lo más importante es la salud de la población colombiana, por encima de intereses políticos, ventajas económicas y enfrentamientos innecesarios.

Durante el 2024 la Academia de Medicina continuará realizando foros sobre situaciones de salud pública y educación médica y los seguiremos reportando a través de nuestra revista *Medicina*.

DE LA ACADEMIA

FORO

"COVID 19: Estado actual"

La Academia Nacional de Medicina realizó el foro sobre COVID 19: ESTADO ACTUAL, el 30 de octubre de 2023, con la coordinación del académico Oswaldo Borráez, coordinador de la comisión de salud y con la participación de los académicos Juan Manuel Anaya, Carlos Pérez, y Carlos Álvarez y los doctores Carlos Torres, infectólogo pediatra y Hernán Felipe Guillén, experto en salud mental. El foro tuvo como propósito hacer una reflexión sobre una enfermedad que aún genera interrogantes a la ciencia y sigue causando daño y dejando secuelas en la población.

Se resaltaron los temas de mayor actualidad como Covid-19 prolongado, Covid pediátrico, vacunación y salud mental.

En cuanto al Covid prolongado se presentaron resultados de estudios que confirman una mayor incidencia de enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide o lupus eritematoso diseminado. Los pacientes vacunados tuvieron menos artritis. Se recomienda más investigación para entender el síndrome post-covid, la discapacidad que genera y las complicaciones por enfermedades autoinmunes.

Se estima que uno de cada cuatro niños queda con "long covid" y, además, una de las complicaciones graves en niños es el síndrome inflamatorio multisistémico (MIS-C, por sus siglas en Inglés) que es un síndrome de Kawasaki más grave.

Se anotó, por parte de los expertos, que una de las dificultades actuales para la prevención y control del Covid-19 es que la población colombiana ha perdido la percepción de riesgo frente a la enfermedad, pero afirmaron que no se debe subestimar su capacidad de transmisión y la virulencia de las variantes que circulan sobre todo en épocas de lluvias y humedad. También se destacó que el país dejó de hacer pruebas para covid-19, por lo que no se puede afirmar que hay menor incidencia de la enfermedad y no se tiene claro si se está registrando la mortalidad por Covid.

Correspondencia:
presidencia@
anmdecolombia.org.co

En cuanto a vacunación, los expertos en el foro señalaron que se ha mantenido protegida la población colombiana, pese a que en el país no hay un esquema de vacunación para covid-19 con vacunas actualizadas. Solo se dispone de las vacunas ancestrales (las utilizadas inicialmente en los comienzos de la pandemia) y recientemente se dispone de vacunas bivalentes que cubre cepas de ómicron. En el mundo aparecen vacunas contra las nuevas cepas, pero no se vislumbra su disponibilidad en Colombia en un futuro próximo. Los expertos afirmaron que las vacunas son seguras y no hay que creer que contienen microchips, afectan la esterilidad o alteran el ADN o los ácidos nucleicos, como se ha manifestado, en particular, por los denominados grupos anti-vacunas.

Siendo el Covid una enfermedad inmunoprevenible no debe suceder que en la población infantil, la mortalidad por Covid sea mayor que por las demás enfermedades infecciosas. El no estar vacunado, entre otros factores, por no disponer de las vacunas actuales incrementa el riesgo de enfermar y morir. Los niños no tienen la inmunidad híbrida que tienen los adultos.

En la actualidad tenemos nuevas cepas circulantes (EG 5.X, XBB.1.16, XBB.1.9.2) y en nuestro medio, el 20% de la población se encuentra sin vacunación alguna. A menor cobertura de vacunación crece el riesgo de nuevas mutaciones.

En cuanto al manejo clínico de la enfermedad, los expertos recomendaron que, en primer lugar, se debe confirmar la infección por SarCov2 en el paciente. Luego evaluar si hay sintomatología, si presenta factores de riesgo (desnutrición, desigualdad social, disponibilidad y acceso a las vacunas) o está dentro de los grupos poblacionales con mayor riesgo, como son los menores de 3 años y los mayores de 60 años, los trabajadores de la salud y aquellos con mayor desigualdad social.

Actualmente se recomienda el manejo con suministro de oxígeno por cánulas de alto flujo en cambio de ventilación mecánica. Si la hipoxemia no se resuelve, debe recurrirse a la ventilación mecánica. La dexametasona, está indicada en pacientes que requieren suministro de oxígeno. Además, se recomienda iniciar tempranamente la anticoagulación. Debe evitarse al máximo la utilización de antibióticos: estadísticamente, solo el 4% de los pacientes presenta sobreinfección bacteriana. Se está utilizando en el 40% de los pacientes con la Covid, mostrando una utilización, en muchos pacientes, que no los requieren. Debemos tener en cuenta que no hay órgano del ser humano que no se pueda ver afectado por el virus del Covid 19

En cuanto al Covid y la salud mental los expertos manifestaron que se presenta un incremento en enfermedades como la depresión, ansiedad, estrés postraumático, insomnio, trastornos sicóticos, demencia, déficit cognitivo.

Con base en la evidencia presentada en el foro Covid 19: su estado actual, la Academia de Medicina presenta las siguientes recomendaciones para las autoridades de salud, las aseguradoras, los prestadores, los padres de familia y la población general:

1. Se deben enfocar recursos de investigación para la evaluación y seguimiento de los pacientes con Covid prolongado y complicaciones asociadas a la infección por SARS-CoV-2 en adultos y niños.

2. Existen estudios poblacionales e investigaciones generadas tanto en Colombia, como a nivel internacional, que presentan evidencia concreta sobre la relación entre la infección por SARSCoV-2 y la presencia o incremento de enfermedades autoinmunes y otros efectos en la salud pública y que la vacunación disminuye el riesgo de desarrollarlas, por lo que se debe insistir en la necesidad de aumentar la cobertura.

3. La definición de la estrategia de vacunación contra el virus del SARS-CoV-2 debe basarse en una revisión de la mejor evidencia científica disponible sobre la efectividad de las vacunas existentes, como de las recomendaciones a seguir para los distintos grupos poblacionales. Es importante ajustar la vacunación actual a las diferentes cepas prevalentes, para que pueda ofrecerse una protección adecuada.

4. Si bien la población colombiana tiene una inmunidad híbrida que permite la protección

de gran parte de la población, existe aún un 20 % de la población que no está vacunada, o que no ha desarrollado inmunidad híbrida, como es el caso de los niños. La Academia recomienda mantener y aumentar los esfuerzos para una adecuada cobertura de vacunación

5. La Academia resalta la importancia de incluir en el Plan Ampliado de Inmunizaciones- PAI, la vacunación contra covid-19, con especial énfasis en niños menores de 5 años, mujeres embarazadas, adultos mayores de 60 años y población con condiciones de salud especiales.

6. La Academia considera que se deben realizar estudios y seguimiento a los pacientes pediátricos para conocer y entender los efectos y complicaciones del COVID-19 en esta población porque no hay suficiente conocimiento.

DE LA ACADEMIA

FORO

"Virus del papiloma humano y cáncer de cuello uterino: Agenda hacia la eliminación"

El 8 de marzo de 2024, la Academia Nacional de Medicina realizó el Simposio: "***Virus del papiloma humano y cáncer de cuello uterino: Agenda hacia la eliminación"***, organizado por la Comisión de Salud y la **coordinación de los académicos Marcela Celis Amórtegui y Oswaldo A. Borráez Gaona.**

La conferencia inaugural estuvo a cargo de la académica honoraria, profesora Nubia Muñoz quien destacó en su intervención la importancia del hombre en la transmisión de la infección por virus del papiloma humano (VPH), resaltando la importancia de la circuncisión como parte de la prevención. El VPH es causa necesaria para el cáncer cervical invasivo, se encontró en el 99,7% de biopsias, en estudios realizados en 22 países.

El VPH es la infección de transmisión sexual más frecuente en el mundo, con una prevalencia global del 7 al 11%. Es la 2ª causa infecciosa de cáncer: 50%-70% por el VPH tipo 16 y 7%- 20% por el tipo 18. En 2020, el cáncer de cuello uterino ocupó el tercer lugar en la tabla de neoplasias femeninas en el mundo, tanto en incidencia como en mortalidad, con 604.127 nuevos casos y causando la muerte de 342.000 mujeres, 80% de ellas en países de bajos y medianos ingresos. En población joven, de 15 a 44 años, el cáncer cervical ocupa el segundo lugar. Es un problema de salud pública que afecta al segmento con menos capacidad de acceso en salud, como reflejo de inequidad. Colombia no escapa a esta realidad, la cual cobra la vida de 50 mujeres semanalmente. Para 2018, nuestro país reportó a Globocan una tasa de incidencia ajustada por edad (TAE) de 12.7:100.000 y de mortalidad de 5.7:100.000. Para 2020, la TAE aumentó a 14.9:100.000 y la mortalidad a 7.4:100.000. En Colombia la prevalencia de los tipos 16 y 18 es de: 4,6% – 6% en citología normal, 76,2% en NIC I, 54,3% en NIC II – III y 62,2% en el cáncer invasor.

Los resultados de estudios epidemiológicos, de laboratorio y moleculares, han llevado a cambios fundamentales en la prevención primaria, mediante la intro-

Correspondencia:
presidencia@
anmdecolombia.org.co

ducción segura y efectiva profilaxis con la vacuna contra el VPH y en la prevención secundaria por la introducción de la prueba del VPH, mejorando la precisión de la detección temprana.

La eficacia de la vacuna contra el VPH se demostró en conejos, ganado y perros en 1995 por la académica Dra. Muñoz y colaboradores. Posteriormente, Koustry y colaboradores en 2002 publicaron la eficacia de la vacuna monovalente VLP 16 L1 VLp. Luego, se publicaron los ensayos fase 3, en 48.000 mujeres y 2.800 hombres en 30 países con las vacunas 4vHPV y 2vHPV, demostrando la seguridad y eficacia para la prevención de lesiones precancerosas. Entre 2002 – 2007 se aprobaron las vacunas 4vHPV y 2vHPV, y en el 2015 la vacuna nonavalente - 9vHPV. En Suecia se demostró la eficacia de la vacuna tetravalente que redujo el cáncer cervical invasivo en el 88% de las mujeres menores de 17 años y en el 53% de las mujeres mayores de 17 años.

En cuanto a la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la vacuna contra el HPV, en hombres y mujeres hasta los 26 años, en diferentes estudios se evidenció que las vacunas bivalentes o cuadrivalentes mostraron una eficacia entre el 77,5% hasta el 100% tanto para enfermedad, neoplasia intraepitelial, carcinoma *in situ*, neoplasia intraepitelial anal (ensayos clínicos, lesiones endocervicales y cáncer en adultos jóvenes).

En Colombia, el 03 de mayo de 2012 el Comité Nacional de Prácticas de Inmunización (CNPI) recomendó la introducción de la Vacuna contra el VPH en el Plan Ampliado de Inmunizaciones (PAI); todas las niñas de 9 años o más de cuarto grado de básica primaria fueron invitadas a recibir un esquema convencional de 3 dosis (0-2-6 meses).

Sin embargo, la vacunación tuvo un descenso importante en el año 2014, por el episodio sucedido en Carmen de Bolívar en donde se presentó un cuadro de histeria colectiva, sin relación alguna con la vacuna misma. En 2023 se ha llegado a una cobertura del 22.4% de niñas de 9 años con la primera dosis y solo un 6.4% para la segunda dosis.

Igualmente, como consecuencia del evento ya citado, la sentencia T 365 de 2017 de la Corte Constitucional, estableció el consentimiento informado para aplicar la vacuna contra el VPH y en 2016 se suspendió la estrategia escolarizada.

La Academia Nacional de Medicina en el año 2016, no escapó a la controversia sobre la relación de la vacuna contra el VPH y su eventual relación con enfermedades autoinmunes. Pocos meses después el presidente de la Academia y la Dra. Muñoz le solicitaron al Ministerio de Salud la reactivación del programa de vacunación contra el VPH. Además se organizó un foro en abril de 2017 para reforzar la reactivación del programa de vacunación, con base en un estudio en Suecia que incluyó a 30.000 mujeres y no encontró evidencia del riesgo de enfermedades autoinmunes.

En Colombia, se han desarrollado estrategias para reactivar e incentivar el programa de vacunación contra el VPH, entre ellas se encuentran:

1. Creación de una mesa de concertación entre la Liga Colombiana contra el Cáncer, Minsalud y Sociedades Clínicas.
2. Un e-curso sobre la eficacia y seguridad de la vacuna desarrollado por el ICO y el Instituto de Cancerología de Colombia dirigido a médicos y paramédicos,
3. Reactivación del programa a nivel de escuelas en determinadas ciudades y regiones (en el 2018, en Cali con la 1ª dosis en el 70% y en Arauca con el 70%).
4. En 2018 se realizó una reunión de la junta de Prevención y Control del VPH y NCI de Colombia. Se realizaron sugerencias para el seguimiento y fortalecimiento para la prevención y control del VPH como: reintroducción del programa de vacunación en la escuela básica;

1 Muñoz N, Crawford L y Coursaget P, "Vacuna contra el VPH para el Cáncer cervical" Lancet, 345,249, 1995.

2 Lei y colaboradores, New Engl J Med 383:14 2020: 527.871

integración de los programas de prevención primaria y secundaria; comunicación innovadora, eficiente y oportuna para trabajadores, profesores y población en general.

En abril de 2023 se introducen 3 modificaciones en el programa de vacunación contra VPH en Colombia: se pasa a un esquema alterno de 3 dosis (0-6-60 meses); se amplía la cobertura a 9 cohortes de nacimiento (desde los 9 años 17 años). Por último, se incluyeron las niñas no escolarizadas en la población objeto de la vacunación.

En octubre de 2023 Colombia impulsa la vacunación de género neutro, invitando a todos los varones de 9 años a recibir una dosis de vacuna, y establece el esquema de dosis única para niñas y adolescentes de 9 a 17 años, con lo cual rápidamente suben las cifras de cobertura, alcanzando 48% en niñas y 59% en niños para diciembre de 2023.

La "Agenda hacia la eliminación" propone eliminar el cáncer cervical como problema de salud pública, para lo cual se debe llegar a una incidencia menor a 4 por 100.000 mujeres- año. Para 2030 se debe llegar a la meta 90-70-90: 90% de vacunación en niñas menores de 15 años, 70% de mujeres de 35 a 45 años tamizadas con pruebas de VPH, y 90% de las pacientes diagnosticadas con cáncer del cuello uterino estén en tratamiento en forma adecuada y oportuna. Para ello se requiere voluntad política, cooperación entre los diferentes actores, cobertura sanitaria universal, fortalecimiento de los sistemas de salud y asignación de los recursos necesarios.

El metaanálisis de Levinson et al (2020) recomienda la vacunación post tratamiento como método para prevención de recurrencia (NIC2+) en pacientes tratadas con procedimientos excisionales. Se debe resaltar la importancia de la vacunación en condiciones especiales como PLWH (personas viviendo con VIH), otras situaciones de inmunocompromiso, trasplantados (órgano sólido y médula ósea), uso de medicamentos (esteroides, biológicos), puesto que estos pacientes son más propensos a desarrollar enfermedad por VPH; las mujeres que viven con VIH tienen un riesgo 6 veces más alto de cáncer cervical, frecuentemente debutan con estadíos avanzados y tienen mayor mortalidad.

La Academia Nacional de Medicina presenta las siguientes recomendaciones al Ministerio de Salud y Protección Social, a los aseguradores del régimen contributivo y subsidiado, a las secretaría departamentales, distritales y municipales y, en general, a los múltiples actores del sector salud, para enfrentar una condición de salud pública que sigue siendo una importante causa de morbimortalidad de las mujeres en el país:

1. Realizar todo lo necesario para cumplir con la estrategia 90-70-90 y, así, cumplir con la eliminación del cáncer cervical, de acuerdo con los objetivos de desarrollo sostenible

2. Desarrollar una estrategia de comunicación, educación, información nacional, orientada diferencialmente según la población a la cual esté dirigida, para incrementar la cobertura de vacunación, incluyendo la vacunación extendida de 18 a 26 años, y la vacunación de género neutro, como estrategias para mejorar la resiliencia de los programas.

3. Dar prioridad a la detección de VPH, con pruebas altamente sensibles, en los grupos de mayor riesgo de cáncer cervical (mujeres de 35-45 años de edad) para una detección temprana y tratamiento adecuado y oportuno si presentan evidencia de malignidad.

DE LA ACADEMIA

FORO

"Violencia sexual con ocasión del conflicto armado y sus impactos en la salud de las víctimas"

En el mes de marzo de 2024, en alianza con la Unidad de Investigación y Acusación de la Jurisdicción Especial de Paz (JEP), la Academia Nacional de Medicina realizó el foro "***Violencia sexual con ocasión del conflicto armado, y sus impactos en la salud de las víctimas".***

El Acuerdo de Paz, firmado por el gobierno y la antigua guerrilla de las FARC-EP en 2016, ha sido novedoso entre otras razones porque incluyó la violencia sexual como un delito autónomo, el principio de centralidad de las víctimas, y el enfoque de género. Esta decisión de los firmantes creó la oportunidad para que las víctimas de violencia sexual se hicieran visibles e iniciaran un proceso cualificado para identificar, con apoyo de profesionales de la salud, las consecuencias e impactos de la violencia sexual en la salud física, emocional, sexual y reproductiva.

La Academia Nacional de Medicina, que por ley es consultora y asesora en aspectos de salud pública y educación médica, realiza foros con expertos y tomadores de decisiones que, en este caso, lo hacen para identificar los daños específicos de este delito en la salud de las víctimas, y así avanzar en la construcción de propuestas para la reparación de los daños.

El impacto de la violencia sexual en la población es un problema de salud pública:

1. Es de alta frecuencia, además de inicio temprano. El 94% ocurre en mujeres y no se conoce el número cierto de casos porque no se reportan.

2. La mayoría de las consecuencias están relacionadas con la salud ginecológica, enfermedades de transmisión sexual, embarazo no deseado, entre otros.

3. Hay daños cuantificables tanto físicos como psicológicos y otros a largo plazo. Por ejemplo, en salud mental se presentan depresión, ansiedad, suicidio, intento de suicidio, alteraciones del comportamiento y altera-

Correspondencia:
presidencia@
anmdecolombia.org.co

ciones del sueño. Como daños físicos, por la violencia, se pueden citar lesiones de vejiga, recto, órganos genitales

4. Es un daño prevenible y se pueden intervenir los factores que lo causan y fortalecer y promover factores que protegen. Los múltiples efectos en la salud física y ginecológica dependen en buena parte, en la calidad del cuidado médico que la mujer recibe inmediatamente después del hecho

La mayoría de los hospitales y servicios de emergencia no están preparados para dar el cuidado correcto e indicado que debe ser multidisciplinario, oportuno tratamiento de crisis, tratamiento de lesiones físicas, prevención de embarazo y de enfermedades de transmisión sexual como SIDA, cáncer cérvico-uterino, enfermedad pélvica inflamatoria. Además de un impacto económico significativo por los costos directos que genera y los indirectos en términos de calidad de vida, discapacidades y hospitalizaciones,

La violación ha sido un arma de guerra en Bosnia, Haití, Afganistán, República Democrática del Congo, Colombia... Investigación, formación del talento humano en salud, prevención, tratamiento, acompañamiento y rehabilitación, deberán ser nuestras herramientas de paz.

La Academia de Medicina considera que es un serio problema de salud pública y que requiere una acción concertada entre instituciones para la prevención y el tratamiento individual y social y está dispuesta a participar y a invitar a otros cuerpos consultivos del gobierno nacional (Academias) que conforman el Colegio Máximo de las Academias de Colombia como las academias de Jurisprudencia, ciencias económicas, historia, ciencias exactas físicas y naturales a enfrentar en conjunto este problema multisectorial que compete a la salud pública, y a la responsabilidad social de todos los saberes.

DE LA ACADEMIA

Acuerdos fundamentales para el desarrollo integral de la Ley Estatutaria en Salud 1751/2015

COMUNICADO 010

Las instituciones médicas y de profesiones de la salud que representan los ACUERDOS FUNDAMENTALES para el pleno desarrollo de la Ley Estatutaria 1751 de 2015, ante hechos que puedan poner en riesgo la atención integral a pacientes en medio de la coyuntura actual, se permiten manifestar:

1. Los temas financieros coyunturales del Sistema de Salud deben ser revisados a la luz de la normatividad vigente, con base en estudios técnicos confiables, robustos e imparciales, de manera que el país pueda conocer la realidad de la suficiencia de la financiación actual y lo proyectado frente a la reforma (PL 339, Cámara 2023) que cursa trámite en el Congreso de la República, a fin de garantizar el derecho fundamental a la salud para todos los residentes en Colombia.

2. Todos y cada uno de los actores del Sistema de Salud están llamados a cumplir con sus obligaciones y compromisos y a no utilizar la atención de los pacientes como instrumentos de presión para fines particulares. Las posibles actuaciones indebidas o eventuales incumplimientos a la ley en el manejo de estos recursos, deberán ser investigados y sancionados, si ha lugar, por la Superintendencia Nacional de Salud y demás organismos de control, como les corresponde en cumplimiento de sus funciones.

3. De acuerdo con la Constitución Política (artículo 49) y con la Ley Estatutaria de Salud 1751 de 2015, el gobierno nacional es responsable de respetar, proteger y garantizar el goce efectivo del derecho fundamental a la salud; por tanto, deberá velar porque por ningún motivo, las fallas, inconsistencias, demoras o presuntos actos violatorios de la ley o las normas de alguno de los actores del Sistema, afecten la atención, el acceso, la entrega de medicamentos y suministros a los usuarios, pues de ocurrir, se pondría en riesgo la salud y la vida de los pacientes.

Correspondencia:
presidencia@
anmdecolombia.org.co

4. Las organizaciones médicas y de profesiones de la salud firmantes, exhortan a los diferentes actores del Sistema a honrar sus compromisos con la salud pública y a anteponer por encima de cualquier dificultad, la atención a los pacientes puestos bajo su cuidado sin dilación y agotando todas las vías disponibles y necesarias; así mismo, estas organizaciones ofrecen su concurso para que a través del diálogo y la concertación, se revisen las opciones apoyadas en estudios técnicos, que garanticen las condiciones para avanzar en el mejoramiento del Sistema de Salud en Colombia.

5. Alertamos así mismo sobre la necesidad de tomar medidas para evitar mayor afectación en las condiciones de trabajo y bienestar al personal de la salud que podrían agravar la situación del Sistema.

   Reiteramos al Gobierno, al Congreso y a la opinión pública nuestra permanente disposición de aportar al avance de la Reforma a la Salud con el fin de alcanzar el goce efectivo del derecho fundamental a la salud para todos los residentes en el país, como lo establece la Ley Estatutaria en Salud.



Academia Nacional de Medicina
Presidente: Gabriel Carrasquilla, en representación del grupo de Acuerdos Fundamentales.

Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.
Presidente: Dora Bernal

Colegio Médico Colombiano.
Presidente: Stevenson Marulanda

Asociación de Profesiones de la Salud.
Presidente: Mauricio Echeverri

Federación Odontológica Colombiana.
Presidente: María Fernanda Atuesta

Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación S.C.A.R.E.
Presidente: Patricia Vélez

ASMEDAS Cundinamarca.
Secretario General: Jaime Cuervo

Colegio Médico de Cundinamarca y Bogotá.
Presidente: Clemencia Mayorga, presidente.

Colegio Médico de Santander.
Presidente: Sandra Milena Acevedo Rueda

Colegio Médico de Cauca.
Presidente: Martha Sofía Bedoya

Colegio Médico de Antioquia.
Presidente: Carlos Valdivieso

Federación Colombiana de Sindicatos Médicos.
Presidente: Jorge Enrique Enciso

Academia Nacional de Medicina, Capítulo Nariño.
Presidente: Emma Guerra

Academia de Medicina de Medellín.
Presidente: Giovanni García

Asociación Gremial y Sindical de Cirujanos de Ortopedia y Traumatología.
Presidente: Roberto Díaz

Federación de Sindicatos de Anestesiología.
Presidente: Luis Mauricio García Borrero

GRUPO DE ACUERDOS FUNDAMENTALES

Las organizaciones que desde hace más de tres años hemos conformado el grupo de Acuerdos Fundamentales para el pleno desarrollo de la Ley Estatutaria de Salud 1751/2015, que es la verdadera reforma al sistema de salud de Colombia, consideramos que el sector salud se encuentra en una situación en la que es necesario que todos los actores procedan con transparencia y claridad porque es la salud de todos los colombianos la que está en riesgo.

1. **Riesgo de colapso**. Hoy, para más de la mitad de la población colombiana es incierta su atención a la salud debido a las EPS intervenidas y sus consecuencias por el aumento de demanda, retardo en la atención, falta de oportunidad en diagnóstico y tratamiento, disponibilidad de medicamentos y atención de urgencias. Consideramos necesaria la creación inmediata de una mesa de trabajo para la concertación y plan de choque que asegure la atención de todos los residentes en Colombia.

2. **No más polarización**. El debate de la reforma a la salud ha carecido de la transparencia y claridad que se requieren y no permitió la concertación sobre la reforma que el país necesita- Proponemos que entre el gobierno nacional, organismos de control y los gremios soliciten a investigadores y académicos un análisis detallado, exhaustivo y completo de los recursos del sistema, de la situación de morbimortalidad discriminada por regiones y de los servicios disponibles que permitan el ajuste adecuado del sistema de salud.

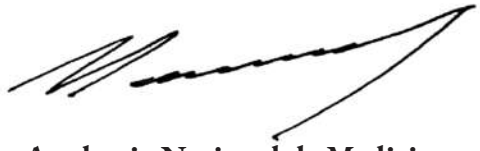
3. **Equilibrio financiero**. Es imperativo definir los recursos financieros suficientes y sostenibles para el funcionamiento del Sistema de Salud dentro del marco fiscal de mediano y largo plazo, con base en proyecciones de ingresos para el sector, para garantizar el derecho fundamental a todos los residentes en el país como se prevé en la Ley Estatutaria en Salud 1751 de 2015.

4. **Acuerdos Fundamentales**. Desde diciembre de 2021 hemos presentado al país, al Gobierno Nacional, al Congreso de la República, al sector de la salud y a la opinión pública, 14 propuestas que bajo nuestra mirada técnica, académica e independiente, necesita el Sistema para la implementación de la Ley Estatutaria de Salud.

Hacemos un llamado al Gobierno nacional para que se garantice el derecho fundamental a la salud y evite la interrupción de tratamientos y servicios a los pacientes que lo requieren, garantice la estabilidad y condiciones laborales para los médicos y trabajadores del sector. A las entidades de vigilancia y control y a la rama judicial para que tomen las decisiones que correspondan en

Bogotá,
abril 5 de 2024

el marco de sus competencias pensando en la salud de los colombianos. A los actores del Sistema de Salud los convocamos a estudiar, analizar, debatir, concertar y encontrar soluciones a la actual crisis a través de consensos necesarios que nos permitan lograr el mejor Sistema de Salud posible para el país.



Academia Nacional de Medicina.
Presidente: Gabriel Carrasquilla Gutiérrez, en representación del grupo de Acuerdos Fundamentales.

Asociación Colombiana de Sociedades Científicas -ACSC.
Presidente: Agamenón Quintero

Colegio Médico Colombiano -CMC.
Presidente: Stevenson Marulanda Plata

Asociación de Profesiones de la Salud -ASSOSALUD.
Presidente: Mauricio Echeverri Diez

Federación Odontológica Colombiana -FOC.
Presidente: María Fernanda Atuesta Mondragón

Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación -SCARE.
Presidente: Olga Lucía Herrera

Asociación Médica Sindical, ASMEDAS (C/marca).
Secretario General: Jaime Cuervo Saavedra

Colegio Médico de Cundinamarca y Bogotá -CMCB.
Presidente: Clemencia Mayorga Ramírez

Colegio Médico de Antioquia.
Presidente: Carlos Eduardo Valdivieso Gelves

Colegio Médico de Santander.
Presidente: Sandra Milena Acevedo Rueda

Colegio Médico del Cauca.
Presidente: Martha Sofía Bedoya

Federación Colombiana de Sindicatos Médicos -FECOLMED.
Presidente: Jorge Enrique Enciso

Academia Nacional de Medicina, Capítulo Nariño.
Presidente: Emma Guerra Nieto

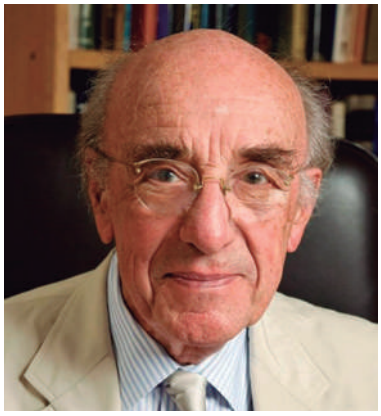
Academia de Medicina de Medellín.
Presidente: Giovanni García Martínez

Asociación Gremial y Sindical de Cirujanos de Ortopedia y Traumatología -SINTRAUMA.
Presidente: Roberto Díaz González

Federación de Sindicatos de Anestesiología -FSA.
Presidente: Luis Mauricio García Borrero

OBITUARIO

ACADÉMICO HONORARIO ROGER GUILLEMIN (1924-2024)



Por el académico: Alfredo Jácome Roca

El 21 de febrero de 2024, murió en Del Mar, CA, el Profesor emérito distinguido del Instituto Salk, académico honorario Roger Guillemin, ganador del Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1977 y pionero de la neuroendocrinología, a la edad de 100 años. Importantes medios y destacados centros médicos en los que estuvo vinculado, destacaron sus descubrimientos para bien de la humanidad. Fue llamado un "gigante de la medicina". Aunque por mi "fellowship" en endocrinología en la Universidad de Tulane (1967) conocí más al grupo de Schally, Kastin, Bowers, Arimura y otros científicos en New Orleans, coyunturalmente también conocí a Guillemin en ese mismo periodo, cuando nos visito para dictarnos una conferencia. Durante el gobierno de Belisario Betancur, Manuel E. Patarroyo hizo un notable curso sobre biología molecular y vacunas en la ciudad de Bogotá, al cual asistieron varios premios nobel -entre ellos Guillemin- y allí acompañamos al presidente de la Academia Pablo Gómez Martínez, para nombrarlos a todos miembros honorarios.

Roger Guillemin nació el 11 de enero de 1924, en Dijon, Francia y murió en La Jolla, CA en abril de 2024. Conocida por su deliciosa mostaza y otras *delicacies,* Dijon era la capital de Burgundy, con cierta cercanía a Paris. Allí estudió en colegios públicos y en 1943 fue admitido en la escuela local de Medicina, conectada con la Facultad de Lyon. La de Dijon no disponía de laboratorios, con excepción del anfiteatro de anatomía. La graduación fue en Lyon en 1949, con la disertación de una tesis de grado. Con excepción de la ocupación de Francia por los nazis (1940-1944), nada excepcional ocurrió en aquella primera juventud del médico Guillemin, quien fue influenciado en la facultad por dos profesores interesados en la endocrinología.

El galo precisamente conoció a Hans Selye en una conferencia en Paris, quedando muy impresionado. Con una pequeña ayuda pudo trasladarse a Montreal al *Institute of Experimental Medicine and Surgery* de la Universidad de Montreal, para trabajar unos meses con él y preparar su tesis sobre la hipertensión inducida por desoxi-corticosterona (DOCA) en ratas nefrectomizadas pero mantenidas vivas mediante diálisis.

En la Francia de la posguerra inmediata, el interés por la investigación y la medicina académica no existía. Era lógico porque Europa tenía otras urgencias. Así que Guillemin volvió a Montreal por cuatro años y obtuvo un PhD en fisiología. El programa era excelente, lo manejaban las universidades de Montreal y de McGill, y allí aprendió investigación en endocrinología. Durante dicho entrenamiento experimental, se interesó por el papel de la adenohipófisis durante el estrés, influenciado por Selye y por el profesor inglés Geoffrey W. Harris, durante una larga visita que le hizo. Decidió quedarse en los Estados Unidos y se vinculó al Departamento de Fisiología del Colegio de Medicina de Baylor, y allí en Houston investigo y enseno por 18 años (1953-1970). Empezó a interesarse en los mediadores químicos de la hipófisis, y en 1957 llego Schally a trabajar con él para tratar de reconocer el factor hipotalámico que hacía liberar la corticotropina. El polaco había recientemente obtenido un PhD en bioquímica. Su vinculación a Baylor finalizo en 1970. En 1957, Schally se unió a Guillemin para trabajar hombro a hombro en el tema del factor liberador de corticotropina. Su vinculación fue hasta 1962, cuando paso a Tulane. Guillemin jugó un papel clave en el descubrimiento del papel del cerebro en la regulación de las hormonas, sustancias que actúan como mensajeros químicos entre diferentes partes del cuerpo y regulan las funciones corporales. Si bien los científicos habían creído durante mucho tiempo que el cerebro controlaba en última instancia la función de las glándulas endocrinas productoras de hormonas, había poca evidencia que demostrara exactamente cómo lo hacía.

Después de un estudio meticuloso de los materiales obtenidos de 1.5 millones de cerebros de ovejas, Guillemin y su equipo descubrieron hormonas liberadoras, producidas en pequeñas cantidades en el hipotálamo del cerebro. Guillemin y Andrew Schally extrajeron por separado en 1969 una cantidad suficiente de una hormona liberadora para determinar su estructura. Posteriormente pudieron producirla mediante métodos químicos. Los dos científicos pensaron que sería fácil aislar el CRF, pero no fue así. Fue tiempo de frustración y escepticismo, pues no conseguían suficiente tejido para determinar la estructura del neuropéptido. Aunque hicieron numerosas publicaciones, el asunto no se resolvía, lo que no acabo con la gran fe que tenía Schally sobre el tema de los neuropéptidos hipotalámicos, pues él creía que todo seria cuestión de tiempo. Allí en Houston, el científico polaco fue profesor asistente de fisiología e investigador senior del *U.S. Public Health Service*. En 1961 viajo a Suecia, y trabajo con destacados bioquímicos allí, aprendiendo nuevas técnicas que sería de utilidad para su trabajo posterior. Guillemin dio crédito a los investigadores de su grupo en Baylor, como Vale, Burgus, Lin, Amoss y otros. Cuando recibió el Nobel trabajaba ya en el Instituto Salk, después presidio el Whithier Institute (llamado ahora La Jolla-Scripps Whittier Diabetes Institute, una de las cinco entidades en que está dividida la Scripps Clinic). Para la LH-RH (ahora llamada GnRH) los laboratorios de Guillemin (quien en 1970 paso a trabajar en el Instituto Salk de La Jolla) y Schally, hicieron importantes estudios sobre este péptido, que además de usos en diagnóstico, fue utilizado (en particular sus análogos) en otros temas como fertilidad y manejo de cáncer avanzado de próstata.

C.Y. Bowers (en mi época, jefe de la Sección de Endocrinología de Tulane), opinaba que Schally y Guillemin tenían personalidades similares, aunque el mejor amigo del primero, Abba Kastin, fue más explícito al decir que, aunque en muchas cosas los dos científicos eran idénticos, Guillemin era sofisticado, citadino y extrovertido, Schally era sencillo y poco interesado en diversiones o vida social. Guillemin se unió a Salk en 1970 para dirigir los Laboratorios de Neuroendocrinología. Él y su grupo (además de los aportes de Schally y Arimura en Tulane) descubrieron la somatostatina, que regula las actividades de la glándula pituitaria y el páncreas. Fue uno de los primeros en aislar endorfinas, moléculas cerebrales que actúan como opiá-

ceos naturales, y su trabajo con factores de crecimiento celular (FGF) condujo al reconocimiento de múltiples funciones fisiológicas y mecanismos de desarrollo. El campo de las hormonas sobrepasa hoy a las del sistema endocrino propiamente dicho, usualmente producidas por células epiteliales. Esto es verdad particularmente en el campo de los neuropéptidos. Un torrente de análogos ha surgido en el siglo XXI para el tratamiento de la diabetes, el cáncer, la obesidad, gracias a la labor de todos estos científicos mencionados, y de muchos otros. Guillemin recibió muchos galardones. Además del Premio Nobel de 1977, recibió el Premio Internacional Gairdner, el Premio Dickson, el Premio Passano, el Premio Lasker y la Medalla Nacional de Ciencias del Presidente, que le entregó el entonces presidente Jimmy Carter. También fue miembro de la Academia Nacional de Ciencias (1974) y de la Academia Estadounidense de Artes y Ciencias (1976). Su Francia natal reconoció sus contribuciones a la ciencia y la salud nombrándolo comandante de la Legión de Honor. Fue un miembro activo de la comunidad de La Jolla, California, y un ávido coleccionista de pinturas y esculturas francesas y estadounidenses, así como de cerámica papú y precolombina. Le sobreviven sus cinco hijas, un hijo, cuatro nietos y dos bisnietos. Falleció antes su esposa, Lucienne, una talentosa música, que murió a la edad de 100 años en 2021, después de que la pareja estuvo casada durante 69 años.

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.
Gabriel Riveros Dueñas
Alonso Gómez Duque
Jaime Arias Ramírez
Guillermo Sánchez Medina
Fernando Sánchez Torres
Jorge Reynolds Pombo
Zoilo Cuéllar Montoya
Augusto Galán Sarmiento
Fernando Ruiz Gómez
Helena Groot de Restrepo
Roberto Esguerra Gutiérrez

Miembros Honorarios residentes fuera de Bogotá

Walter Gilbert
Eduardo Arciniegas
Rodolfo Llinás Riascos
Yuri Belenkov
Antonio Fernández de M.
James C. Stanley
Enrique Moreno González
Pelayo Correa
Alvaro Morales Gómez
Juan Ramón De La Fuente
Enrique Wolpert
Nubia Muñoz
Richard John Roberts

Miembros de Número Residentes en Bogotá

Tito Tulio Roa Roa
Jaime Escobar Triana
Gonzalo López Escobar
Jorge E. Maldonado A.
Hugo A. Sotomayor Tribín
Herman Esguerra Villamizar
Germán Gamarra Hernández
Francisco J. Henao Pérez
Álvaro Rodríguez Gama
Jaime Fandiño Franky
Gabriel Carrasquilla G.
Antonio Iglesias Gamarra
Ricardo Salazar López
José Antonio Lacouture D.
Martalucía Tamayo Fernández
Eduardo Álvarez Peñalosa
Augusto Peñaranda Sanjuán
Alfonso Sánchez Medina
César Alberto Jáuregui Reina
Manuel G. Uribe Granja
Alberto Vanegas Saavedra
Orlando Pérez Silva
Mario Arturo González
Alberto Vélez van Meerbeke
David Vásquez Awad
Remberto Burgos de la Espriella
Gustavo Landazábal
Michel Faizal Geagea
Jorge Felipe Ramírez
Jairo Reynales Londoño
Guillermo Sánchez Vanegas
Oswaldo Borráez Gaona
Gustavo A. Quintero H.
Herman Redondo Gómez
Robin Germán Prieto Ortiz
Horacio Giraldo Estrada
Carlos Arturo Álvarez Moreno
Ernesto Andrade Pérez
Alejandro Niño Murcia
Martha P. Rodríguez
Ariel Iván Ruiz Parra
Luis María Murillo Sarmiento

Miembros de Número residentes fuera de Bogotá

Jaime Gómez González
Alfredo Jácome-Roca
Roberto Liévano Perdomo
Humberto Aristizábal Giraldo
Luis Rafael Caraballo García
Jaime Eraso López
Carlos Cortés Caballero
Manuela Berrocal Revueltas
Darío Morón Díaz
Jaime Forero Gómez
Miguel Orticoechea Aguerre
Rafael Alarcón Velandia
Arnulfo Rodríguez Cornejo
Hernán Urbina Joiro
César Arroyo Eraso
Eduardo Jaramillo Carling
Juan Daniel Ordoñez Ordoñez
Pio Iván Gómez Sánchez
Álvaro Monterrosa Castro

Miembros Correspondientes Extranjeros

George M. Halpern
Juan José Gagliardino
José María Paganini
Jorge Yunis
Daniel Jácome-Roca
Alejandro Villalobos F.
Francisco José Mardones
Adolfo Firpo Betancourt
Joaquín Salcedo Aldrete
Julio Ceitlin
Rolando Calderón Velasco
Norman I. Maldonado
Pablo A. Pulido M.
Marvin José López
Patricio López Jaramillo
Mario Paredes Suárez
Enrique M. Beveraggi
Eduardo Barboza
José Rodríguez Coura
Rafael Muci Mendoza
Francisco López Muñoz
Kai Uwe Lewandrowski

Miembros Correspondientes residentes en Bogotá

Fernando Guzmán Mora
Vicente González R.
Francisco Javier Leal Q.
Ángela González Puche
Germán Durán Avendaño
Jesús Alberto Gómez Palacino
Hernando Sarasti Obregón
Fabio Varón Vega
Luis Fernando Giraldo Cadavid
Jaime Alvarado Bestene
Diego Andrés Rosselli Cock
Ricardo Rueda Sáenz
Ramón Abel Castaño Yepes
Eduardo Londoño Schimmer
Francisco Núñez León
Mario Bernal Ramírez
Luis Eduardo Cavelier C.
Camilo Uribe Granja
German Riaño Gamboa
Elizabeth García Gómez
Pablo Rosselli Cock
Alberto Barón Castañeda
Alberto Gómez Gutiérrez
Ernesto J. Otero Leongómez
Ricardo Martín Orjuela
Miguel Ronderos Dumit
Luz Helena Sánchez Gómez
Francisco José Yepes Lujan
Luis Antonio Gómez Cadena
Juan Manuel Anaya C.
María Claudia Ortega López
Adriana Rojas Villarraga
Ángela María Ruiz S.
Arecio Peñaloza Ramírez
Luis Eduardo Fandiño Franky
Margaret Ordóñez de Danies
Guillermo Ortiz Ruíz
Gloria Arias Nieto
Rodolfo Vega Llamas
Luis Fernando Cifuentes Monje
Germán Forero Bulla
Roberto D'Achiardi Rey
Alvaro Casallas Gómez
Franklin José Espitia de la Hoz
Andrés Caballero Arteaga
Enrique Ardila Ardila
John Mario González
Alejandro Casas Herrera
Álvaro Adolfo Faccini
Ivonne Jeannette Díaz Yamal
Andrés F. Cardona Zorrilla
José Joaquín Caicedo Mallarino
Jorge Hernando Ulloa Herrera
Luz Marcela Celis Amortegui
Mario Gabriel Torres Calixto
Pedro Felipe Ibarra Murcia
Luis Carlos Domínguez Torres
Robin Alonso Rada Escobar
Natalia Hernández Mantilla
José Ricardo Navarro
Carlos Pérez Díaz
Daniel Fernández
Alejandro Bautista
Carlos Eduardo López Valderrama
Fernando Raffán Sanabria
William Omar Contreras López
Alejandra de la Torre Cifuentes
Enrique Melgarejo Rojas
Álvaro Franco Zuluaga
Manuel Galindo Arias
Manuel Ignacio Camacho Montoya

Miembros Correspondientes residentes fuera de Bogotá

Hugo Calderón Villar
Braulio Mejía
David Bersh Escobar
Gustavo Román Campos
Andrés de Francisco Serpa
Magdalena Serpa de Cavelier
José Nader Nader
Ricardo García Bernal
Zoilo Cuéllar Sáenz
Ricardo Cardona Villa
Jaime Eduardo Bernal V.
Alejandro Jadad Bechara
Diana Patricia Díaz Hernández
Miguel Antonio Mesa Navas
Mauricio Vasco Ramírez
Juan Guillermo Tamayo Maya
Jorge Eduardo Rico Fontalvo
Alejandro Vargas Gutiérrez
Luis Gabriel Cuervo
Julio César Delgado Cobos
Hernando Vargas Uricoechea
Lina María Triana Lloreda
Camilo Blanco Avellaneda
Manuel Camacho Montoya
Francisco Javier Lopera Restrepo

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
Gabriel Oswaldo Alonso Cullar

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 Alejnadra Espinosa Sandoval
Rolando Bechara Castilla
Víctor Otero Marrugo
Tatiana Espinosa Espitia

CAPÍTULO DEL HUILA
Presidente: Jimmy E. Numa Rodríguez

Alberto E. Trespalacios
Alfredo Hernán Bahamón M.
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 DE NORTE DE SANTANDER
Presidente: Marco O. Fonseca González

Álvaro Granados Díaz
Angélica Lizcano
Carlos Iván Peñaranda Gómez
Francisco Ramírez
Hernando A. Villamizar Gómez
Ilse 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 Chanin
Oscar Antonio Parada Parada
Rafael Alberto Fandiño Prada
Rafael Darío Rolón Duarte
Rafael 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.
Gustavo Román Rodríguez
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
Héctor Arteaga Pachecho
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
Jairo García Gómez
Javier Tamayo Jaramillo
José María Maya Mejía
Luis Fernando García Moreno
María Patricia Arbeláez Montoya
Oscar Álvarez Barrera
Pablo Alejandro Vélez Restrepo
Silvia Blair Trujillo
Yolanda Torres de Galvis

Miembros Honorarios

Álvaro Cardona Saldarriaga
Angela Restrepo Moreno
Carlos Alberto Gómez Fajardo
Carlos José Jaramillo
Carlos Santiago Uribe Uribe
Cesar Augusto Giraldo Giraldo
German Campuzano Maya
Giovanni García Martínez
Helena Espinosa de Restrepo
Hernando Posada González
Luciano Alejandro Vélez Arroyave
Luis Alberto Correa Cadavid
Luis Fernando Gómez Uribe
Mario Melguizo Bermúdez
Pablo Robles Vergara
Ramiro Vélez Ochoa
Rodrigo Ángel Mejía
Santiago Eugenio Acebedo Agudelo
Tiberio Álvarez Echeverri
Vilma Piedrahita de Mejía

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
Juan Guillermo Tamayo
Ligia Montoya Echeverri
Luis Fernando Botero
Luis Javier Castro Naranjo
Marcos Restrepo Isaza
Maria Fernanda Alvarez Barreneche
Miguel Antonio Mesa Navas
Nicolas Jaramillo Gómez
Olga Lucia Restrepo Espinosa
Oscar Sierra Rodriguez
Rocio Gomez Gallego

Miembros Correspondientes

Alejandro Vargas Gutiérrez
Álvaro Mercado Juri
Fernando Londoño Posada
Jesús Dapena Botero
José Rodrigo Restrepo González
Lucas Bojanini Acevedo
Luis Conrado
Federico Velásquez Posada
Mauricio Vasco Ramírez
Rafael Elejalde
Sandra María Vélez C

ACADEMIA DE MEDICINA DE CARTAGENA
Presidente: Benjamín Blanco Martínez

Miembros Honorarios

Alberto Zabaleta Lombana
Fernando Sánchez Torres
Luis Yarzagaray Cogollo
Jaime Eduardo Bernal Villegas

Miembros de Número

Aiken Betancourth Piñeres
Álvaro Monterrosa Castro
Aquiles González D. Filipo
Benjamín Blanco Martínez
Darío Morón Díaz
Emilio Juan Bechara
Francisco Herrera Sáenz
Heli Hernández Ayazo
Hernán Urbina Joiro
Jaime Barrios Amaya
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

Miembros Correspondientes

Álex González Grau
Carlos García del Río
Edwin Maza Anaya
Gilberto Suárez González
Gustavo Méndez Carlos
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
Jorge Vargas Gomina
Jahir Giraldo Gonzalez

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
Jose 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 Mejia 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 Maria Otálvaro Trejos
Jaime Alberto Restrepo Manotas
Olga Marina Restrepo Jaramillo
Julian Salgado

ACADEMIA DE MEDICINA DEL VALLE DEL CAUCA
Presidente: Néstor Harry Amorocho Pedraza

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 Amorocho 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 Geriatría
- 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 Menopausia
- 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

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 someti dos 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, em pezando 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@anmdecolombia.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. Verficar 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, Declara ción de cumplimiento normatividades éticas, Carta remi soria), los cuales pueden descargar de la página web o solicitarse a través del correo electrónico

   revistamedicina@anmdecolombia.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 plantée 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 inves tigaciones 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 bilbiográfica

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 porfesional 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 desarollan 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. Titulo del trabajo en español e inglés: debe ser conciso, pero informativos 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 esctrictamente 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 pro porcionar 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 hu manos 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 qye se presentan en las tablas o figuras. El autor debe evitar mezclar la presentación de los resul tados 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 *Commitee 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 porfesional o empleando un programa computacional adecuado, pues se deben presentar con una resolución mínima de 300 dpi. La figuras deben aparecen 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 remisoria

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@anmdecolombia.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.

El cáncer es caos biológico y vital, crecimiento frenético y rebelde, en resumen, la pérdida del sentido natural de la vida. Este conjunto de células "rebeldes silenciosas" desafía a la ciencia y al conocimiento a través de la mayor innovación tecnológica en la historia biomédica. En este número especial de la Revista Medicina se exponen los mayores avances diagnósticos y terapéuticos que retan hoy el futuro. Con el paso del tiempo, la complejidad se denuda ante la biología molecular tumoral, la apropiación de la terapia personalizada y la introducción de la inmunoterapia y de las terapias celulares. Ahora, la oncología vibra en hombros de gigantes.

Revista científica arbitrada de la Academia Nacional de Medicina de Colombia
Fundada como Revista Médica en 1873
728 ediciones, 583 de 1873 a 1967; edición No. 145 desde 1978
www.revistamedicina.net - revistamedicina@anmdecolombia.org.co
Publicación trimestral