

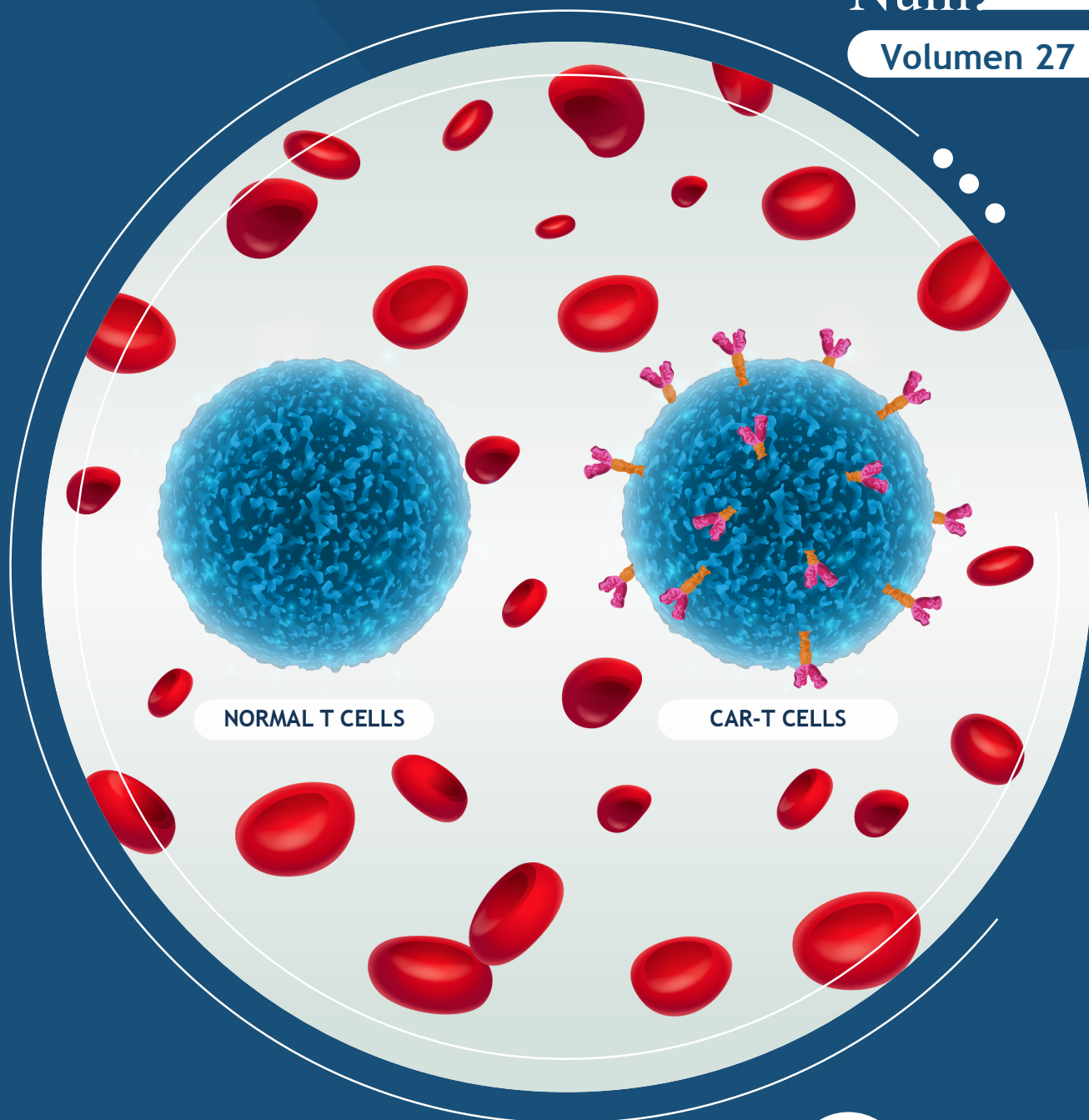
Revista Colombiana de Cancerología

ISSN 0123-9015
e-ISSN 2346-0199

Abril - Junio / 2023

Núm 2

Volumen 27



Instituto Nacional
de Cancerología
Colombia
Por el control del cáncer

Imagen de portada

CAR T cells: Células T con receptor antigénico quimérico. Para obtenerlas, los linfocitos T del paciente se modifican genéticamente y se multiplican en el laboratorio antes de ser reinfundidos, con el objetivo de dirigirse específicamente a los antígenos de las células tumorales en mieloma múltiple u otros tipos de neoplasias hematológicas.

Ilustración: Luz Angela Aguilar Ortigoza, Humberto Martínez-Cordero, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

Cover image

CAR T-cells: chimeric antigenic receptor T-cells. To obtain them, the patient's T-lymphocytes are genetically modified and multiplied in the laboratory before being re-infused, with the aim of specifically targeting tumor cell antigens in multiple myeloma or other types of hematologic malignancies.

Illustration: Luz Angela Aguilar Ortigoza, Humberto Martínez-Cordero, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

La Revista Colombiana de Cancerología es la publicación oficial del Instituto Nacional de Cancerología y se publica cada tres meses. Los conceptos que en ella aparecen son responsabilidad exclusiva de los autores. La correspondencia debe ser enviada a la Calle 1 No. 9-85, Bogotá, D.C., Colombia.

Teléfono: (601) 390 5012 Ext. 4102 - Página web: www.cancer.gov.co - correo electrónico: revista@cancer.gov.co

Tarifa postal reducida No 2009-392

El Instituto Nacional de Cancerología se reserva todos los derechos, incluso los de traducción en Estados Unidos, Gran Bretaña, México, Chile y todos los países signatarios de la Convención Panamericana y de la Convención Internacional sobre Derechos de Autor. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.

El Instituto Nacional de Cancerología no tendrá responsabilidad alguna por las lesiones y/o daños sobre personas o bienes que sean el resultado de presuntas declaraciones difamatorias, violaciones de derechos de propiedad intelectual, industrial o privacidad, responsabilidad por producto o negligencia. Tampoco asumirá responsabilidad alguna por la aplicación o utilización de los métodos, productos, instrucciones o ideas descritos en el presente material. En particular, se recomienda realizar una verificación independiente de los diagnósticos y de las dosis farmacológicas.

Aunque el material publicitario se ajusta a los estándares éticos (médicos), su inclusión en esta publicación no constituye garantía ni refrendo alguno de la calidad o valor de dicho producto, ni de las afirmaciones realizadas por su fabricante.

Protección de datos: El Instituto Nacional de Cancerología declara cumplir lo dispuesto por la Ley Estatutaria 1581 de 2012 y el Decreto Reglamentario 1377 de 2013, por los cuales se dictan disposiciones generales para la protección de datos personales en Colombia.

Edición y administración

Instituto Nacional de Cancerología

Calle 1 No. 9-85

Bogotá, D.C., Colombia.

Teléfono: (601) 390 5012 Ext. 4102



La Revista Colombiana de Cancerología se encuentra indexada en:



SJR

Scimago Journal & Country Rank

latindex

SciELO



COMITÉ DE PUBLICACIONES CIENTÍFICAS

Editores asociados

Carlos Alfonso Duarte

Facultad de Medicina, Posgrado
Cirugía Oncológica, Universidad Militar
Nueva Granada. Colombia

Carlos Andrés Carvajal

Unidad Funcional Cirugía de Tórax,
Instituto Nacional de Cancerología.
Colombia

Carlos Arturo Hernández

Instituto Nacional de Salud.
Colombia

Carmen García-Macias

Servicio de Patología Molecular
Comparada, Centro de Investigación
del Cáncer- IBMCC. Universidad de
Salamanca-CSIC. España

Diego Felipe Ballén

Unidad de Oncología Clínica,
Instituto Nacional de Cancerología,
Colombia

Enrique Cadena-Piñeros

Dpto Cirugía, Unidad de
Otorrinolaringología, Facultad de
Medicina, Universidad Nacional de
Colombia. Colombia

Herney Andrés García

Sección Urología, Epidemiología e
Investigación Clínica, Universidad del
Valle. Colombia

Humberto Martínez-Cordero

Unidad de Hemato-Oncología. Centro de
Excelencia en Mieloma Múltiple (CEMMINC),
Instituto Nacional de Cancerología,
Colombia

Jean Paul Vernot

Instituto de Investigaciones
Biomédicas, Facultad de Medicina,
Universidad Nacional de Colombia.
Colombia

Jovanny Zabaleta

Stanley S. Scott Cancer Center,
Louisiana, State University Health
Sciences Center, Louisiana Cancer
Research Center. U.S.A

Juan Esteban García

División de Hematología y Oncología,
Mayo Clinic Arizona, Scottsdale,
Arizona. U.S.A.

Luis Carvajal

UC Davis Genome Center and
Department of Biochemistry and
Molecular Medicine, School of
Medicine, University of California,
Davis. U.S.A.

Luis Felipe Torres

Grupo Radioterapia Oncológica,
Instituto Nacional de Cancerología.
Colombia

M. Constanza Camargo

Earl Stadtman Investigator, Division
of Cancer Epidemiology and Genetics,
National Cancer Institute. U.S.A.

María Mercedes Bravo

Grupo Biología del Cáncer,
Instituto Nacional de Cancerología.
Colombia

Marion Piñeros

Cancer Surveillance Section,
International Agency for Research on
Cancer. France

Mónica Molano

Medical Scientist. The Royal Women's
Hospital. Australia

Raúl Murillo

Director Centro Javeriano de Oncología,
Hospital Universitario San Ignacio.
Colombia

Ricardo Sánchez

Instituto de Investigaciones Clínicas,
Facultad de Medicina, Universidad
Nacional de Colombia. Colombia

Sandra Milena Quijano

Grupo de Inmunobiología y
Biología Celular, Departamento de
Microbiología, Pontificia Universidad
Javeriana. Colombia

Stefano Vinaccia Alpi

Grupo de Investigación Calidad de vida
y Bienestar psicológico en contextos
clínicos de la salud y ambientes
psicosociales, Universidad Santo
Tomás. Colombia

Editora jefe

Carolina Wiesner Ceballos

Instituto Nacional de Cancerología.
Colombia

Editora asistente

Martha Patricia Rojas Hurtado

Instituto Nacional de Cancerología.
Colombia

Secretaria del Comité

Luz Mallely Trujillo Jiménez

Instituto Nacional de Cancerología.
Colombia

Corrección de estilo

Gustavo Patiño Díaz

Corrector de estilo en español
Colombia

Erika Tanacs

Corrector de estilo en inglés
Colombia

Diseño y diagramación

Luz Ángela Aguilar Ortigoza

Instituto Nacional de Cancerología.
Colombia

• SUMARIO •

Editorial 1

- 191** Mieloma múltiple en Latinoamérica: ¿Avanzamos al mismo paso que otras regiones?

Victor H Jimenez-Zepeda

Editorial 2

- 194** De la esperanza a la realidad: el camino a la cura desde los centros de excelencia del mieloma múltiple

Humberto Martínez-Cordero

Artículos originales

- 198** Características clínicas y desenlaces de los pacientes con linfoma de Hodgkin en la primera recaída en el entorno de la vida real antes del uso de nuevos agentes: importancia del trasplante autólogo de células madre

Humberto Martínez-Cordero, Cristina Acón-Solano, Sebastián Alcalá-Lara, Jaime Valdés-Céspedes, Ana Madera Rojas, Lina Martínez Correa, Marcela Núñez Lemus, Juan Ospina-Idárraga, Alexandra Porras Ramírez

- 204** Revisión sistemática de la implementación de la técnica de radioterapia Lattice en el manejo del cáncer

Sandy Cruz-Núñez, Bárbara León Micheli

- 215** Modelo para la estimación de la incidencia de cáncer a escala departamental en Colombia, 2012-2016

Ricardo Cendales, Constanza Pardo

- 232** Características de la invasión al sistema nervioso central en leucemia linfoblástica aguda. Experiencia de cinco años en dos centros de Ciudad de México

Christian Omar Ramos-Peñañiel, Daniela Pérez-Sámano, Irma Olarte-Carrillo, Adán Germán Gallardo-Rodríguez, Rafael Cerón-Maldonado, Adolfo Martínez-Tovar

- 240** Desenlaces clínicos de pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña temprano manejados quirúrgicamente en Bogotá

Fernando Alvarado-Sarzosa, Stella Isabel Martínez-Jaramillo, Luis Gerardo García-Herreros-Hellal, Rafael José Beltrán-Jiménez, Juan David Zuluaga-Restrepo, Rafael Parra-Medina, Laura Lucía Escobar-Ávila, José Daniel Toledo-Arenas, Carlos Andrés Carvajal-Fierro

- 251** Incidencia de la enfermedad injerto contra huésped aguda en los pacientes con trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de donante HLA idéntico intrafamiliar en un centro hospitalario

Angie Paola Guarín-Castañeda, Gloria Elena Mora-Figueroa, Enrique Pedraza-Mesa, Javier Leonardo Figueroa-Camacho, Óscar Javier Peña-Ardila, María José López-Mora, Paula Lucía Pinzón-Leal, César Augusto Lamadrid-Sastre, Gustavo Adolfo López-Castañeda, Francy Licet Villamizar-Gómez, Carlos Fernando Gómez-Calcetero, Mauricio Efraín Gómez-Ortiz (QAPD), Sergio Felipe Ardila, Herman Esguerra

• SUMARIO •

Reportes de casos

- 260** **Cáncer escamocelular de colon transverso: Reporte de caso**
Alicia Quiroga-Echeverri, Luis Gabriel González-Pérez, Isabel Cristina Durango, Sergio Iván Hoyos, Ana María Arango-Rivas
- 265** **Remisión a largo plazo de un plasmacitoma óseo solitario con mínima afectación de la médula tratado solo con radioterapia: Reporte de caso**
Humberto Martínez-Cordero, Daniela Seija-Butnaru, Sandra Caro-Perdomo
- 271** **Clormetina en micosis fungoide foliculotropa refractaria**
Rafael Montealegre, Xavier Rueda, Juan Ospina, John Nova

CONTENTS

Editorial 1

- Multiple myeloma in Latin America: Are we moving at the same pace as other regions?** 191

Victor H Jimenez-Zepeda

Editorial 2

- From hope to reality: the road to cure from multiple myeloma centers of excellence** 194

Humberto Martínez-Cordero

Original articles

- Clinical characteristics and outcomes of patients with Hodgkin lymphoma at first relapse in the real setting before the use of novel agents: importance of autologous stem cell transplantation** 198

Humberto Martínez-Cordero, Cristina Acón-Solano, Sebastián Alcalá-Lara, Jaime Valdés-Céspedes, Ana Madera Rojas, Lina Martínez Correa, Marcela Núñez Lemus, Juan Ospina-Idárraga, Alexandra Porras Ramírez

- Systematic review of the implementation of Lattice radiotherapy technique in cancer management** 204

Ricardo Cendales, Constanza Pardo

- Model for estimating cancer incidence at the departmental level in Colombia, 2012-2016** 215

Ricardo Cendales, Constanza Pardo

- Characteristics of central nervous system invasion in acute lymphoblastic leukemia: five-year experience in two centers in Mexico City** 232

Christian Omar Ramos-Peñafiel, Daniela Pérez-Sámano, Irma Olarte-Carrillo, Adán Germán Gallardo-Rodríguez, Rafael Cerón-Maldonado, Adolfo Martínez-Tovar

- Clinical outcomes in patients with early non-small-cell lung cancer treated surgically in Bogotá (Colombia)** 240

Fernando Alvarado-Sarzosa, Stella Isabel Martínez-Jaramillo, Luis Gerardo García-Herreros-Hellal, Rafael José Beltrán-Jiménez, Juan David Zuluaga-Restrepo, Rafael Parra-Medina, Laura Lucía Escobar-Ávila, José Daniel Toledo-Arenas, Carlos Andrés Carvajal-Fierro

- Incidence of acute graft-versus-host disease in patients with matched sibling donor allogeneic hematopoietic stem cell transplantation at a medical center** 251

Angie Paola Guarín-Castañeda, Gloria Elena Mora-Figueroa, Enrique Pedraza-Mesa, Javier Leonardo Figueroa-Camacho, Óscar Javier Peña-Ardila, María José López-Mora, Paula Lucía Pinzón-Leal, César Augusto Lamadrid-Sastre, Gustavo Adolfo López-Castañeda, Francy Licet Villamizar-Gómez, Carlos Fernando Gómez-Calcetero, Mauricio Efraín Gómez-Ortiz (QAPD), Sergio Felipe Ardila, Herman Esguerra

Continue >>>

CONTENTS

Case report

Transverse colon squamous cell cancer: Case report

Alicia Quiroga-Echeverri, Luis Gabriel González-Pérez, Isabel Cristina Durango, Sergio Iván Hoyos, Ana María Arango-Rivas

260

Long-term remission of solitary bone plasmacytoma with minimal marrow involvement treated with only radiation therapy: A case report

Humberto Martínez-Cordero, Daniela Seija-Butnaru, Sandra Caro-Perdomo

265

Chlormethine in refractory mycosis fungoides folliculotropa

Rafael Montealegre, Xavier Rueda, Juan Ospina, John Nova

271

EDITORIAL

Multiple myeloma in Latin America: Are we moving at the same pace as other regions?

Mieloma múltiple en Latinoamérica: ¿Avanzamos al mismo paso que otras regiones?

Multiple myeloma (MM) is a plasma cell disorder that has recently experienced a dramatic improvement in clinical outcomes mainly due to the advent of novel drugs and the implementation of better supportive care strategies (1). Recently available combinations of proteasome inhibitors (PIs), immunomodulators (IMiDs), and monoclonal antibodies like daratumumab and isatuximab are shifting the MM therapeutic landscape (2-4). Nonetheless, MM still remains incurable, with an estimated 5-year survival of 55% and an estimated death rate of 2% in 2021 (% of all cancer deaths) (5).

In Latin America (LATAM), the Hemato-Oncology Latin America (HOLA) study was recently designed to evaluate the epidemiology of hematologic malignancies in the real-world setting (6). In some countries from LATAM, stage III MM was the most frequently observed disease stage, with Mexico (62.5%), Chile (60.0%), Brazil (49.3%), and Colombia (45.8%) being the regions where MM patients presented with a more advanced stage. This is in contrast with the original report of revised staging criteria, where stage III MM represented 22% of the cases (7). In the entire cohort of the HOLA study, 497 patients with MM (32.7%) underwent autologous stem-cell transplantation (ASCT); however, the proportion of patients submitted to ASCT varied among countries, ranging from 3% to 69%. The 497 patients who underwent ASCT had received induction chemotherapy predominantly based on thalidomide (151; 30.4%) and bortezomib (125; 25.2%) regimens. This is quite different when compared to countries like Canada, where in a recent study by Mian *et al.* (8), a total of 5,154 patients with MM were identified, among which 3,030 patients (58.8%) received an upfront ASCT and 2,124 (41.2%) did not. Bortezomib and lenalidomide were the most frequently used agents (>50%) in first- and second-line treatment,

respectively, in both the ASCT and non-ASCT cohorts. In Colombia, Abello *et al.* (9) reported on the outcomes of 890 patients with MM from a real-world registry. Most patients in this group received bortezomib and thalidomide-based therapies with a 65% response rate for CyBorD (cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone) and 79% for VTD (bortezomib, thalidomide, and dexamethasone), which is in contrast with 78.1-84.3% and 85-94% reported in other series treated with similar regimens (10-12).

With the advent of monoclonal antibodies and more innovative strategies such as bispecific and CAR-T cell therapies, the field of myeloma treatment is rapidly evolving (13,14). We are gladly impressed with the high response rates and survival outcomes of these strategies. However, the excitement stemming from these results has to be weighed up against their financial impact, which constitutes their most iconic blueprint (15). Their soaring and, in particular, upfront costs are anticipated to represent a major financial hurdle for many healthcare systems worldwide. In LATAM, practical recommendations have been made to improve MM care (16). However, significant efforts at the national health system level are urgently required in our countries to offer our vast majority of MM patients a real opportunity to improve their lives (16,17).

As of 2018, daratumumab—an anti-CD38 monoclonal antibody—had been approved for MM in some LATAM countries (in four countries only in the setting of relapsed/refractory MM); however, access is limited due to reimbursement and local policies (17). Of note, patients with MM treated at public institutions in Mexico and other LATAM countries were more likely to be diagnosed with advanced-stage disease and have poorer outcomes than those treated at private

centers (18,19). As such, a great effort is needed in these countries to try to reduce the existing disparities between public and private institutions. Increased access to new treatments is necessary to improve patient care and promote better survival outcomes in this region (16).

Further, treatment access is not the only major challenge when dealing with MM patients in LATAM. A recent internet-based questionnaire of regional MM reference centers (20) and a subsequent survey of hematologists from fifteen LATAM countries demonstrated a dramatic variation regarding available diagnostic and prognostic tools in MM.

Access to modern therapies for patients with MM is key, and recognizing the problem is the first step in LATAM (21). Solving the problem is not an easy task; therefore, collaboration among physicians, pharmaceutical companies, and local authorities is greatly needed to find opportunities to discuss access to expensive therapies and develop infrastructure to deliver the mentioned treatments safely. The emergence of groups like GELAMM (*Grupo de Estudio Latinoamericano de Mieloma Múltiple*) is an essential step to recognize all these issues and hopefully be a path to initiate collaborations with the multiple elements involved in the solving process of access disparities in the region.

Victor H Jimenez-Zepeda^{1,2,3} 

- ¹ Tom Baker Cancer Centre, Alberta Health Services, Calgary, Canada.
- ² Cumming School of Medicine, University of Calgary, Calgary, Canada.
- ³ Arnie Charbonneau Cancer Research Institute, Calgary, Canada.

Corresponding author:

Victor H. Jimenez-Zepeda

E-mail: victor.zepeda@albertahealthservices.ca

Citación:

Jimenez-Zepeda VH. Multiple myeloma in Latin America: Are we moving at the same pace as other regions? *Rev Col Cancerol*. 2023;27(2):191-3. <https://doi.org/10.35509/01239015.986>

References

1. Jimenez-Zepeda VH, Chen G, Shaw E, Farris MS, Cowling T, Tay J. Real-world treatment patterns for patients with newly diagnosed multiple myeloma in Alberta, Canada. *Leuk Lymphoma*. 2022;63(11):2557-64. <https://doi.org/10.1080/10428194.2022.2092852>
2. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, *et al*. Overall survival with daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone in previously treated multiple myeloma (POLLUX): A randomized, open-label, phase III trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(8):1590-99. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00940>
3. Richardson PG, Beksac M, Špička I, Mikhael J. Isatuximab for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Expert Opin Biol Ther*. 2020;20(12):1395-404. <https://doi.org/10.1080/14712598.2021.1841747>
4. Davies F, Rifkin R, Costello C, Morgan G, Usmani S, Abonour R, *et al*. Real-world comparative effectiveness of triplets containing bortezomib (B), carfilzomib (C), daratumumab (D), or ixazomib (I) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) in the US. *Ann Hematol*. 2021;100(9):2325-37. <https://doi.org/10.1007/s00277-021-04534-8>
5. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Myeloma. Accessed July 14, 2021. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>
6. Tietsche de Moraes Hungria V, Chiattonne C, Pavlovsky M, Abenozza LM, Agreda GP, Armenta J, *et al*. Epidemiology of hematologic malignancies in real-world settings: findings from the Hemato-Oncology Latin America observational registry study. *J Glob Oncol*. 2019;5:1-19. <https://doi.org/10.1200/JGO.19.00025>
7. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, *et al*. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):2863-9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.2267>
8. Mian H, Reece D, Masih-Khan E, McCurdy A, Kardjadj M, Jimenez-Zepeda VH, *et al*. Survival and outcomes of newly diagnosed multiple myeloma patients stratified by transplant status 2007-2018: retrospective analysis from the Canadian Myeloma Research Group Database. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022;22(8):608-17. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2022.03.002>
9. Abello V, Mantilla WA, Idrobo H, Sossa CL, Salazar LA, Pena A, *et al*. Real-world evidence of epidemiology and clinical outcomes in multiple myeloma, findings from the registry of hemato-oncologic malignancies in Colombia, observational study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022;22(6):e405-e413. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2021.12.009>
10. Moreau P, Hulin C, Macro M, Caillot D, Chateleix C, Roussel M, *et al*. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood*. 2016;127(21):2569-74. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-693580>
11. Rosinol L, Oriol A, Teruel AI, Hernández D, López-Jiménez J, de la Rubia J, *et al*. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood*. 2012;120(8):1589-96. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-02-408922>

12. Areethamsirikul N, Masih-Khan E, Chu CM, Jimenez-Zepeda V, Reece DE, Trudel S, *et al.* CyBorD induction therapy in clinical practice. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(3):375-9. <https://doi.org/10.1038/bmt.2014.288>
13. San-Miguel J, Dhakal B, Yong K, Spencer A, Anguille S, Mateos MV, *et al.* Cilta-cel or standard care in lenalidomide-refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2023 Jun 5. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2303379>
14. Rodriguez-Otero P, Ailawadhi S, Arnulf B, Patel K, Cavo M, Nooka AK, *et al.* Ide-cel or standard regimens in relapsed and refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2023;388(11):1002-14. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2213614>
15. Petrou P. CAR-T therapy for multiple myeloma in China. Does it make sense financially? *J Med Econ.* 2023;1-4. <https://doi.org/10.1080/13696998.2023.2224636>
16. Gómez-Almaguer D, de Moraes Hungria VT. Multiple myeloma in Latin America. *Hematology.* 2022;27(1):928-31. <https://doi.org/10.1080/16078454.2022.2112643>
17. Pessoa de Magalhães Filho RJ, Crusoe E, Riva E, Bujan W, Conte G, Navarro JR, *et al.* Analysis of availability and access of anti-myeloma drugs and impact on the management of multiple myeloma in Latin American countries. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019;19(1):e43-e50. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2018.08.005>
18. Tarín-Arzaga L, Arredondo-Campos D, Martínez-Pacheco V, Martínez-González O, Ramírez-López A, Gómez-De León A, *et al.* Impact of the affordability of novel agents in patients with multiple myeloma: real-world data of current clinical practice in Mexico. *Cancer.* 2018;124(9):1946-53. <https://doi.org/10.1002/cncr.31305>
19. Peña C, Riva E, Schutz N, Tarín-Arzaga L, Martínez-Cordero H, Bove V, *et al.* Different outcomes for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma patients in Latin America according to the public versus private management: a GELAMM study. *Leuk Lymphoma.* 2020;61(13):3112-19. <https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1804558>
20. Riva E, Schütz N, Peña C, Ruiz-Argüelles G, Hopkins CR, Bove V, *et al.* Significant differences in access to tests and treatments for multiple myeloma between public and private systems in Latin America. Results of a Latin American survey. GELAMM (Grupo de Estudio Latino Americano de Mieloma Múltiple). *Ann Hematol.* 2020;99(5):1025-30. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-03983-x>
21. Hamerschlak N, de Lima M. Improving patient access to modern myeloma therapy in Latin America: first step, know what your problem really is. *Leuk Lymphoma.* 2020;61(13):3033-4. <https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1821013>

EDITORIAL

From hope to reality: the road to cure from multiple myeloma centers of excellence

De la esperanza a la realidad: el camino a la cura desde los centros de excelencia del mieloma múltiple

Multiple myeloma (MM) is a heterogeneous disease that until now has been considered incurable, even in the younger population ([1,2](#)). However, recent data show an increase in the number of MM patients who have achieved what is called an “operational cure” due to innovative treatments and diagnostic and follow-up alternatives, something that has become a hope in oncologic hematology ([3,4](#)). The strategies that have been determinant in the improvement of survival and quality of life in most patients are the use of combined and targeted treatment modalities from the onset of the disease, especially in patients at high biological risk ([4-6](#)), high-dose chemotherapy, and autologous stem cell transplantation (ASCT) ([7,8](#)), which helped obtain deeper responses by achieving the negativization of minimal residual disease (MRD), continuous therapy to control MRD when it persists ([9](#)), improved techniques for early detection of relapses ([6](#)), the use of novel therapies in relapse cases, especially immune effector cell therapy ([8](#)), and finally the possibility of access to novel drugs in the context of standard of care or clinical trials ([10](#)).

The *Instituto Nacional de Cancerología* (INC) (Bogotá, Colombia)—an accredited health institution whose mission is to work for the integral control of cancer through the attention and care of patients, research, training of human talent, and the development of public health actions—has bet not only on the consolidation of functional cancer units but also on the attention of patients through centers of excellence (CE). In this regard, the *Centro de Excelencia en Mieloma Múltiple del Instituto Nacional de Cancerología* (CEMMINC) was a pioneer in the group of hematologic neoplasms ([11](#)). This CE is coordinated and run by professionals trained and dedicated exclusively to the care of MM and related

diseases, a model that has been extraordinarily efficient in the best cancer centers in Canada, the United States, and Europe ([12-15](#)).

Within CEMMINC, the guidelines for the treatment of MM have been shaped not only for Colombia but for all Latin America, including the period of the SARS-CoV2 (COVID-19) pandemic ([16,17](#)). It is important to note that the INC has one of the most modern hematopoietic progenitor transplant units in the region, with an area exclusively dedicated to transplantation in MM and related diseases that serves institutional patients and patients from other centers and territories of the country. This has led to a gradual increase in the number of transplants performed over time, solving the enormous problem of lack of access in general and early access to this important therapy not only in MM but also in other hematologic diseases and even some solid neoplasms, such as germ cell tumors ([18](#)). Transdisciplinarity has been essential to consolidate CEMMINC, and this can be seen in how different groups intervene to improve the survival and quality of life of MM patients. The oncological pathology group has a plasma cell sorter that allows for selecting tumor cells with greater precision in determining cytogenetic risk. This enables us to guide treatments based on the concept of precision medicine. The accuracy in evaluating treatment response and the early detection of relapses is extraordinary thanks to the estimation of MRD due to the availability of a powerful flow cytometer and the recent acquisition of digital positron emission tomography (PET) in addition to the analogous PET already available ([19](#)). In cases of extreme difficulty, we hold international meetings with other clinical experts in MM from the United States, Canada, and Spain in a virtual manner.

In terms of research, the INC has a research group in multiple myeloma and lymphoma recognized by the Colombian *Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación* (20), which has been an active part of the *Grupo Latinoamericano de Mieloma Múltiple* (GELAMM), the *Grupo de Estudio Latinoamericano de Linfoproliferativos* (GELL), and the Colombian Multiple Myeloma Research Group (GRIMMCO). It has participated in and led several national and international research projects, among which the following stand out: clinical characteristics and outcomes of patients with fractures and MM led by the orthopedic oncology group of the INC (21); behavior of patients with MM and SARS-CoV2/COVID-19 led from Colombia (22); significant differences in clinical outcomes between different countries in the private and public sector led from Chile (23); characterization of the most severe spectrum of MM, which is plasma cell leukemia, and the behavior of MM in very young patients (1,24); the importance of cytogenetic evaluation, autologous stem cell transplantation as well as the epidemiology of MM in Colombia (25-27). As for related diseases, it has also participated in and led publications in amyloidosis and Waldenström's macroglobulinemia (28-30). An important number of patients have participated in international clinical trials that have contemplated the use of novel drugs; this will significantly increase with the work carried out by the translational medicine group.

On the road to excellence, we still have several tasks to accomplish, among which I highlight the possibility in the short/medium term of having specialties that today are fundamental in the care of our patients, such as cardio-oncology and nephro-oncology, as well as geriatrics, in addition to having, in diagnostic terms, next-generation flow cytometry, next-generation sequencing technology, and mass spectrometry. In terms of treatment, to have access to bispecific T-cell engagers (BiTEs) and T-cells with chimeric antigen receptors (CAR-T cells)

and, once approved, to consolidate a transplant and cell therapy unit that—in a joint effort with the *Instituto Distrital de Ciencia, Biotecnología e Innovación en Salud* (IDCBIS)—will allow for using CAR-T cells developed in house. Of course, we must also continue to consolidate institutional research projects, primarily with the cancer biology group, in addition to academic projects in which I underline the possibility of having a fellowship program in lymphoma-myeloma-transplantation and cell therapy, given the position of the INC as a university hospital with worldwide recognition. All these achievements would not have been possible without the close cooperation of the hemato-oncology and bone marrow transplant teams and, of course, the support of the institutional administration that has always bet on the path of excellence in the management of MM and other types of cancer.

Humberto Martínez-Cordero

Centro de Excelencia en Mieloma Múltiple del Instituto Nacional de Cancerología (CEMMINC), Unidad de Hemato Oncología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

Citación:

Martínez-Cordero H. From hope to reality: the road to cure from multiple myeloma centers of excellence. *Rev Col Cancerol.* 2023;27(2):194-7. <https://doi.org/10.35509/01239015.989>

Corresponding author:

Humberto Martínez-Cordero

E-mail: rmartinez@cancer.gov.co

Conflict of interest

The author declares that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

References

- Martínez-Cordero H, Peña C, Schutz NP, Bove V, Villano F, Osorio R, *et al.* Multiple myeloma patients aged 40 years and younger have the same prognosis as older patients in an analysis of real-world evidence from Latin America: A study of 1,316 patients from the GELAMM Latin American Multiple Myeloma Study Group. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):7189-91. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2022-158104>
- Ravi P, Kumar SK, Cerhan JR, Maurer MJ, Dingli D, Ansell SM, *et al.* Defining cure in multiple myeloma: a comparative study of outcomes of young individuals with myeloma and curable hematologic malignancies. *Blood Cancer J*. 2018;8(3):26. <http://dx.doi.org/10.1038/s41408-018-0065-8>
- Takamatsu H. Guest Editorial: Innovation will be a bridge to cure in patients with multiple myeloma? *Int J Hematol*. 2022;115(6):760-1. <http://dx.doi.org/10.1007/s12185-022-03371-3>
- Mohty M, Avet-Loiseau H, Harousseau JL. Requirements for operational cure in multiple myeloma. *Blood*. 2021;138(16):1406-11. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2021012854>
- Fonseca R, Facon T, Hashim M, Nair S, He J, Ammann E, *et al.* Impact of treatment sequencing on overall survival in patients with transplant-ineligible newly diagnosed myeloma. *Oncologist*. 2023;28(5):e263-e269. <http://dx.doi.org/10.1093/oncolo/oyad053>
- Mateos MV, Martínez BP, González-Calle V. High-risk multiple myeloma: how to treat at diagnosis and relapse? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2021;2021(1):30-6. <http://dx.doi.org/10.1182/hematology.2021000229>
- Richardson PG, Jacobus SJ, Weller EA, Hassoun H, Lonial S, Raje NS, *et al.* Triplet therapy, transplantation, and maintenance until progression in myeloma. *N Engl J Med*. 2022;387(2):132-47. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2204925>
- Shah UA, Mailankody S. Emerging immunotherapies in multiple myeloma. *BMJ*. 2020;370:m3176. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3176>
- Dimopoulos MA, Jakubowiak AJ, McCarthy PL, Orlowski RZ, Attal M, Bladé J, *et al.* Developments in continuous therapy and maintenance treatment approaches for patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2020;10(2):17. <http://dx.doi.org/10.1038/s41408-020-0273-x>
- Jung SH, Lee JJ, Song GY, Lee HS, Kim SJ, Yoon SE, *et al.* Clinical trial participation improves survival outcomes by increasing availability of new therapeutic agents in multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2022;196(4):1117-20. <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.17898>
- Acreditación en Salud. Acreditado en salud el Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. Accessed: June 18, 2023. Available from: <https://acreditacionensalud.org.co/noticias/acreditado-en-salud-el-instituto-nacional-de-cancerologia-e-s-e/>
- The Princess Margaret Cancer Foundation. Accelerating multiple myeloma research. Accessed: June 19, 2023. Available from: <https://thepmcf.ca/media-supporter-stories/latest-news/2023/accelerating-multiple-myeloma-research/>
- Mayo Clinic. Multiple myeloma: Rafael Fonseca. Accessed: June 19, 2023. Available from: <https://www.mayo.edu/research/labs/multiple-myeloma-lab/overview>
- Mount Sinai Tisch Cancer Center. Center of Excellence for Multiple Myeloma. Accessed: June 19, 2023. Available from: <https://www.mountsinai.org/care/cancer/services/multiple-myeloma>
- Hematología-Hospital Universitario Salamanca. Ensayos clínicos. Accessed: June 19, 2023. Available from: <https://hematosalamanca.es/ensayos-clinicos/>
- Global Multiple Myeloma Academy. Treating multiple myeloma in Latin America and Canada. Emerging and practical concepts in multiple myeloma. Accessed: June 19, 2023. Available from: <https://globalmmacademy.com/meeting-2>
- Martínez-Cordero H, Martínez LM, Ospina Idárraga JA, Ruiz Argüelles G, Abello Polo V, Peña Ojeda C, *et al.* Consenso del Grupo Latinoamericano de Estudio de Mieloma Múltiple (MM) GELAMM para el manejo del MM en estado de pandemia SARS CoV-2 / COVID 19: Recomendaciones basadas en consenso de expertos. *Rev Colomb Cancerol*. 2020;24(Suplemento 1). <http://dx.doi.org/10.35509/01239015.656>
- Instituto Nacional de Cancerología (INC). Anuario estadístico 2021. Bogotá: INC; 2022. Available from: https://www.cancer.gov.co/recursos_usuario/files/libros/archivos/Anuario_EstadisticoINC_2021.pdf
- López-Mora DA, Carrió I, Flotats A. Digital PET vs analog PET: clinical implications? *Semin Nucl Med*. 2022;52(3):302-11. <http://dx.doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2021.10.004>
- Instituto Nacional de Cancerología. Grupo de investigación en mieloma múltiple y linfomas. Accessed: June 19, 2023. Available from: <https://www.cancer.gov.co/centro-investigacion/grupos-reconocidos-minciencias-scienti/grupo-investigacion-mieloma-multiple>
- Gómez Mier LC, Salinas Alvarez V, Ras El Abiad A, Soto Montoya C, Martínez Cordero H. Analysis of clinical characteristics and survival of Multiple myeloma patients with fractures. *Blood*. 2020;136(Supplement 1):17. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2020-138570>
- Martínez Cordero H, Peña C, Fantl D, Riva E, Schutz NP, Abello V, *et al.* Sars CoV-2/COVID-19 in multiple myeloma Latin-American patients COVID-Lamm study on behalf of Gelamm (Grupo de Estudio Latino-Americano de Mieloma Múltiple). *Blood*. 2020;136(Supplement 1):24-6. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2020-142823>
- Peña C, Riva E, Schutz N, Tarín-Arzaga L, Martínez-Cordero H, Bove V, *et al.* Different outcomes for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma patients in Latin America according to the public versus private management: a GELAMM study. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(13):3112-9. <http://dx.doi.org/10.1080/10428194.2020.1804558>
- Peña C, Riva E, Schutz N, Ramírez A, Vásquez J, Del Carpio D, *et al.* Primary plasma cell leukemia in Latin America: demographic, clinical, and prognostic characteristics. A study of GELAMM group. *Leuk Lymphoma*. 2023;64(4):816-21. <http://dx.doi.org/10.1080/10428194.2023.2171266>
- Abello V, Sossa-Melo C, Idrobo H, Munevar I, Quintero G, Mantilla W, *et al.* PB1978: autologous stem cell transplantation and maintenance improves survival in Colombian multiple myeloma patients. ACHO'S RENEHOC registry report. *Hemasphere*. 2022;6(Suppl):1851-2. <http://dx.doi.org/10.1097/01.HS9.0000850748.95462.8b>
- Garrido D, Slavutsky I, Riva E; Grupo de Estudio Latinoamericano de Mieloma Múltiple (GELAMM). Survival analysis of transplant-eligible newly-diagnosed multiple myeloma patients harboring t(4;14), t(14;16), and/or del(17p) in the real-world setting. *Curr Probl Cancer*. 2023;47(1):100916. <http://dx.doi.org/10.1016/j.crrprcancer.2022.100916>

27. Martínez Cordero H, Zapata Malagon J, Cubillos Osorio L, Rico Mendoza A, Porras Ramírez A, Ospina Idarraga J, *et al.* Multiple Myeloma mortality incidence prevalence of disease - Mmy Mind study. *Blood*. 2020;136(Supplement 1):10-1. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2020-142376>
28. Riva E, Duarte PJ, Valcárcel B, Remaggi G, Murrieta I, Corzo A, *et al.* Treatment and survival outcomes of Waldenström macroglobulinemia in Latin American patients: a multinational retrospective cohort study. *JCO Glob Oncol*. 2022;8:e2100380. <http://dx.doi.org/10.1200/GO.21.00380>
29. Riva E, Tietsche de Moraes Hungria V, Chiatton C, Martínez-Cordero H. Management of Waldenström macroglobulinemia in limited-resource settings. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2023:S0889-8588(23)00044-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2023.04.010>
30. European Hematology Association (EHA). Abstract. PB2058. Light-chain amyloidosis in Latin America. Diagnosis and frontline treatment. Accessed: June 18, 2023. Available from: <https://library.ehaweb.org/eha/2020/eha25th/297974/elosa.riva.light-chain.amyloidosis.in.latin.america.diagnosis.and.frontline.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Acid%3D297974>

ARTÍCULO ORIGINAL

Clinical characteristics and outcomes of patients with Hodgkin lymphoma at first relapse in the real setting before the use of novel agents: importance of autologous stem cell transplantation

Características clínicas y desenlaces de los pacientes con linfoma de Hodgkin en la primera recaída en el entorno de la vida real antes del uso de nuevos agentes: importancia del trasplante autólogo de células madre

Humberto Martínez-Cordero^{1,6}, Cristina Acón-Solano², Sebastián Alcalá-Lara¹, Jaime Valdés-Céspedes¹, Ana Madera Rojas³, Lina Martínez Correa⁴, Marcela Núñez Lemus⁴, Juan Ospina-Idárraga^{1,5,6}, Alexandra Porras Ramírez^{5,6}

¹ Unidad de Hemato Oncología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

² Facultad de Medicina, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.

³ Especialización en Hematología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia.

⁴ Grupo Área de Investigaciones, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

⁵ Centro Médico Los Cobos, Bogotá, D. C., Colombia.

⁶ Maestría en Epidemiología, Facultad de Medicina, Universidad El Bosque, Bogotá, D. C., Colombia.

Fecha de sometimiento: 19/11/2021

Fecha de aceptación: 01/07/2022

Disponible en internet: 29/06/2023

Citación:

Martínez-Cordero H, Acón-Solano C, Alcalá-Lara S, Valdés-Céspedes J, Madera- Rojas A, Martínez Correa L, *et al.* Clinical characteristics and outcomes of patients with Hodgkin lymphoma at first relapse in the real setting before the use of novel agents: importance of autologous stem cell transplantation. Rev Col Cancerol. 2023;27(2):198-203. <https://doi.org/10.35509/01239015.834>

Conflictos de interés:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Correspondencia:

Humberto Martínez-Cordero

Unidad de Hemato Oncología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia. Maestría en Epidemiología, Facultad de Medicina, Universidad El Bosque, Bogotá, D. C., Colombia

Correo electrónico:

humbertomartinez48@hotmail.com

Resumen

Objetivo: El estándar de cuidado del linfoma de Hodgkin (LH) en estado recaído/refractario es la terapia de rescate, incluida la quimioterapia de altas dosis, seguida de trasplante autólogo de células madre. Hasta la fecha, se ha demostrado que este enfoque de tratamiento mejora la supervivencia sin enfermedad, la supervivencia libre de progresión y evita el fracaso del tratamiento en ensayos clínicos controlados. Este estudio tiene como objetivo determinar los resultados prácticos en Colombia, en los pacientes con LH que utilizan esta estrategia en la primera recaída antes del uso ampliado de conjugados de anticuerpo y fármaco o inhibidores de puntos de control.

Métodos: Se presenta una serie de casos retrospectiva de pacientes con diagnóstico de LH R/R atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) de Colombia entre 2013 y 2017.

Resultados: En una base de datos de 171 pacientes se encontraron 31 con LH R/R que cumplían los criterios de inclusión. Los regímenes más utilizados fueron los basados en platino, seguidos de los basados en gemcitabina. La enfermedad sensible a la quimioterapia se demostró en 16 (51,6%) pacientes; la mayoría logró una respuesta completa. En toda la cohorte, la supervivencia general y la supervivencia libre de progresión fueron más bajas que las informadas en otras series. Los pacientes que finalmente se sometieron a trasplante autólogo de células madre tuvieron mejores desenlaces en comparación con quienes no lo tuvieron.

Conclusión: Esta serie de casos retrospectiva mostró que las respuestas y las sobrevidas son más bajas que las descritas en la literatura. El trasplante autólogo de células madre es esencial para lograr una cura potencial en pacientes LH R/R con enfermedad sensible a la quimioterapia. Los sistemas de salud deben garantizarles el acceso al trasplante a todos los pacientes candidatos a esta terapia.

Palabras clave: enfermedad de Hodgkin, quimioterapia combinada, trasplante de células madre.

Abstract

Objective: The standard of care in first relapsed/refractory Hodgkin lymphoma (R/R HL) is salvage therapy, including high-dose chemotherapy (HDT), followed by autologous stem cell transplantation (ASCT). To date, this treatment approach has been shown to improve event-free survival (EFS), progression-free survival (PFS), and freedom from treatment failure (FFTF) in controlled clinical trials. This study aims to determine the outcomes of patients with HL using this strategy at first relapse but in real-world practice in Colombia before the widespread use of novel agents such as antibody-drug conjugates (ADCs) and checkpoint inhibitors (ICIs).

Methods: We present a retrospective case series of patients diagnosed with R/R HL treated at the Instituto Nacional de Cancerología (INC) (Bogotá, Colombia) between 2013 and 2017.

Results: We found 31 patients with R/R HL fulfilling the inclusion criteria from a 171 patients database. The most widely used regimens were platinum-based, followed by gemcitabine-based regimens. Chemotherapy-sensitive disease was demonstrated in 16 (51.6%) patients, where the majority achieved complete response (CR). In the entire cohort, overall survival (OS) and PFS were lower than the rates reported in other series. Patients who ultimately did undergo ASCT had the best PFS and OS compared to those who did not.

Conclusion: Our retrospective case series showed that responses and survivals are lower than those reported in the literature. ASCT is essential for achieving a potential cure in R/R HL patients with chemotherapy-sensitive disease. Health systems must guarantee access to transplantation for all patients who are candidates for this therapy.

Keywords: Hodgkin disease; drug therapy, combination; stem cell transplantation

Introduction

Hodgkin lymphoma (HL) is the most common type of lymphoproliferative disorder in the young adult population with 83,087 new cases reported worldwide and 23,376 deaths in 2020 (0.4% of all new tumors and 0.3% of all cancer deaths), according to data from the Global Cancer Observatory GLOBOCAN (1). In a report by the *Instituto Nacional de Cancerología* (INC) (Bogotá, Colombia) and the Ministry of Health of Colombia, the age-adjusted incidence of Hodgkin lymphoma is 1.0 cases per 100,000 persons/year in men and 0.5 in women, with a mortality rate of 0.4 cases per 100,000 inhabitants/year (2).

It is considered a potentially curable disease, with a 5-year survival probability of more than 80% with standard first-line treatment (3,4). However, the risk of relapse is 30 to 40% for patients with advanced or high-risk diseases, and about 10 to 15% do not achieve a complete response (CR) with the conventional ABVD (Adriamycin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine) chemotherapy regimen (4,5). The standard of care for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma (R/R HL) in the first relapse is salvage therapy, including high-dose chemotherapy (HDT) followed by autologous stem cell transplantation (ASCT). To date, this treatment approach has been shown to improve event-free survival (EFS), progression-free survival (PFS), and freedom from treatment failure (FFTF) in controlled clinical trials. Unfortunately, the overall survival (OS) has not improved thus far (6,7).

The ASCT is currently recommended only for patients with chemotherapy-sensitive disease. Different protocols are used in current clinical practice to achieve a second remission, including novel therapies such as antibody-drug conjugates (ADCs) and checkpoint inhibitors (ICIs), but there are no prospective studies that allow a head-to-head comparison (7,8). To our knowledge, there are no studies in Colombian and Latin American populations looking at this very specific scenario (9).

In this study, we present the outcomes and clinical characteristics of patients diagnosed with R/R HL treated between 2013 and 2017 at the INC (Bogotá, Colombia) before the broad use of brentuximab vedotin (BV), pembrolizumab, and nivolumab.

Methods

This retrospective case series used as its source of information the electronic medical records of patients treated at the hematology-oncology unit of the INC between 2013 and 2017, with a diagnosis of R/R HL. Only patients with institutional histological confirmation of R/R HL, measurable disease, and institutional salvage therapy were included. The information obtained from the medical history was recorded by the analysis unit of the Research Electronic Data Capture (REDCap) system. It included sociodemographic and clinical variables of the patients, therapeutic approaches, clinical results, and calculation of OS and PFS rates.

This research was approved by the Research and Ethics Committee of the INC and controlled and followed up by the monitoring group of research projects. A descriptive analysis of the clinical variables was performed. OS and PFS were graphically described, with time functions for the clinical event estimated with the Kaplan-Meier method. Survival time estimate was defined as the time from the date of diagnosis to the last control performed on the patient's death. OS was established as the time in months from the date of diagnosis to the date of death from any cause. PFS was determined as the time in months from the date of application of the first cycle of salvage chemotherapy to the date of administration of a subsequent line of treatment or the last valuation. All statistical analyses were performed in R-Project® version 3.6.1.

Inclusion criteria

- Patients over 18 years of age at the time of R/R HL disease.
- Relapse to first-line ABVD treatment.
- Confirmed histopathological diagnosis of HL by institutional hematology-pathology department.
- Patients with first salvage regimen at the INC.
- Measurable disease.
- Follow-up information available in the medical records (SAP System).

Exclusion criteria

- Patients with any other concurrent neoplasm.
- Any treatment before the salvage regimen at the INC.
- Not being eligible for ASCT.
- Patients who have had treatment with BV, pembrolizumab, or nivolumab.

Results

Between January 2013 and December 2017, 171 patients diagnosed with HL were treated at the INC; 31 of them met the inclusion criteria for this study.

The median age at diagnosis was 44 years (range: 20-69), and 58.1% were women. The most frequent histological type was classical HL nodular sclerosis variant in 74.2% (n=23). All patients included in this study had an advanced stage at diagnosis

(IIB, III, and IV); 22.6% of the cases had bulky disease, and 41.9% had extra-nodal involvement. The conventional ABVD chemotherapy protocol was the first-line treatment administered to all patients. Of the 31 patients with R/R HL, 67.7% (n=21) presented with primary refractory disease to ABVD. Only 19.4% (n=6) of the patients received associated consolidative radiotherapy ([table 1](#)).

Table 1. Clinical characteristics of 31 patients with R/R HL (N=31)

Characteristic	No. (%)
Age (years)	
Median (range)	44 (20-69)
Gender	
Female	18 (58.1)
Male	13 (41.9)
Disease characteristics	
Histological variant	
Nodular sclerosis	23 (74.2)
Lymphocyte depletion	1 (3.2)
Mixed cellularity	3 (9.7)
Lymphocyte rich	1 (3.2)
Unclassified	3 (9.7)
Stage	
Advanced HL	31 (100.0)
Extra-nodal involvement	
Yes	13 (41.9)
No	18 (58.1)
Bulky disease	
Yes	7 (22.6)
No	24 (77.4)
First-line treatment	
ABVD	31 (100.0)
Consolidative radiotherapy	6 (19.4)
Response to first-line treatment	
CR	9 (29.0)
Complete ≤1 year	1 (3.2)
Complete >1 year	8 (25.8)
Primary refractory disease	21 (67.7)
Missing data	1 (3.2)
Time between diagnosis and first salvage treatment (months)	
Median (range)	18.6 (2.5-144.3)

R/R HL: relapsed/refractory Hodgkin lymphoma; HL: Hodgkin lymphoma; ABVD: Adriamycin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine; CR: complete response.

Regarding the salvage chemotherapy treatment, platinum-based protocols were the most used regimen in 25 (80.7%) cases, 4 (12.9%) patients received a gemcitabine-based regimen, one patient had retreatment with ABVD because of late relapse, and one patient underwent only radiotherapy due to localized disease ([table 2](#)).

Table 2. Salvage chemotherapy protocol

Chemotherapy-based protocol	No. of patients n (%)	Scheme	n (%)
Platinum-based	25 (80.7)	DHAP	19 (61.3)
		ESHAP	3 (9.7)
		ICE	1 (3.2)
		ASHAP	2 (6.5)
Gemcitabine-based	4 (12.9)	IGEV	4 (12.9)
Other	2 (6.4)	ABVD retreatment	1 (3.2)
		Radiotherapy only	1 (3.2)

DHAP: dexamethasone, high-dose cytarabine (ARA-C), and cisplatin; ESHAP: etoposide, Solumedrol, high-dose cytarabine (ARA-C), and cisplatin; ICE: ifosfamide, carboplatin and etoposide; ASHAP: Adriamycin, Solumedrol, high-dose cytarabine (ARA-C), and cisplatin; IGEV: ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine; ABVD: Adriamycin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine.

In the entire cohort (N=31), chemotherapy-sensitive disease was demonstrated in 16 (51.6%) patients (14 with platinum-based and 2 with gemcitabine-based regimen); most of the 29 patients who received platinum- or gemcitabine-based therapy achieved CR (34.5%) as per Lugano classification by PET-CT or contrast enhanced CT scan. [Table 3](#) shows the response achieved with every regimen received. Only 8 out of 16 patients with chemotherapy-sensitive disease underwent ASCT.

Table 3. Best response achieved by regimen

Chemotherapy-based protocol	No. of	CR (%)	PR (%)	ORR (%)	CI _{95%}
Platinum-based	25	10 (40.0)	4 (16.0)	56 (53.0-59.0)	
Gemcitabine-based	4	0	2 (50.0)	50 (48.2-51.8)	

CR: complete response; PR: partial response; ORR: overall response rate; CI: confidence interval

The OS and PFS at five years for the entire cohort was 62.4% (CI_{95%} 44.6-87.5) and 26.0% (CI_{95%} 12.7-53.3), respectively ([figure 1A-B](#)).

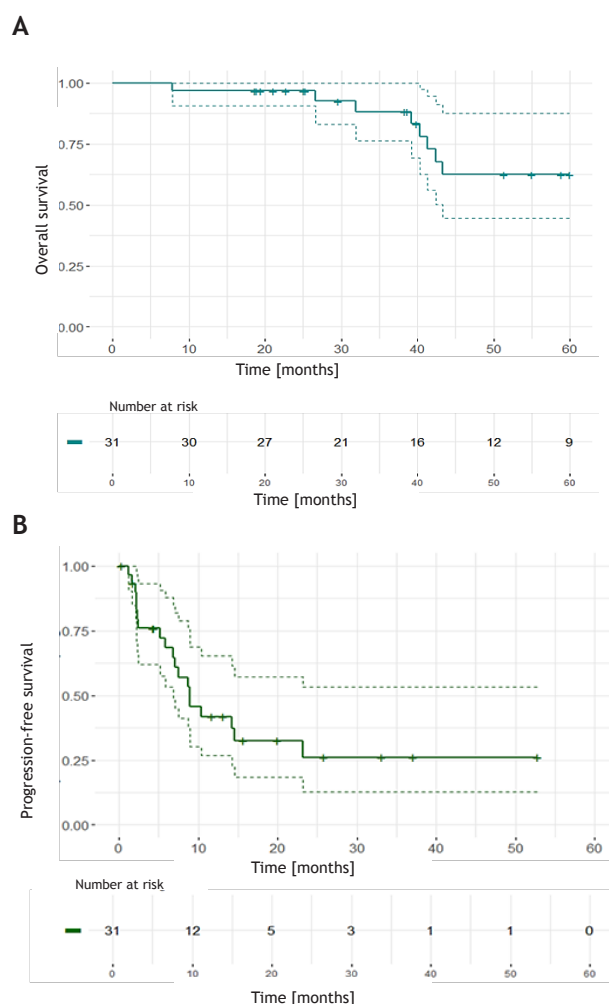


Figure 1. A. Overall survival at five years for the entire cohort. B. Progression-free survival

We analyzed the transplanted vs. non-transplanted population in patients with chemotherapy-sensitive disease to evaluate differences in survival ([figure 2](#)). It is essential to clarify that the reasons why patients did not undergo ASCT were access barriers (n=6) and other causes not clearly established due to lack of information (n=2); 6 and 2 transplanted patients achieved CR and PR, respectively.

The median PFS in the transplanted group was not achieved, compared to only 7.6 months in the non-transplant group (p=0.0072) ([figure 2](#)). The median OS in the non-transplanted group was 62.7 months vs. not reached in the transplanted group (p=0.23) (data not shown).

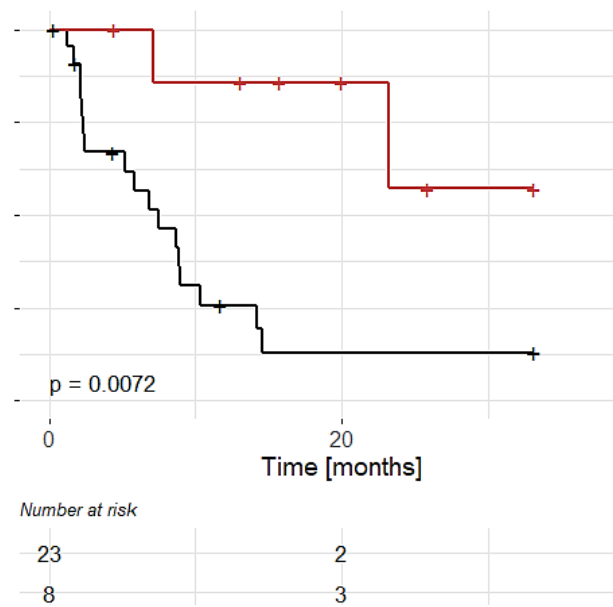


Figure 2. Progression-free survival stratified by ASCT

Discussion

Currently, HL is considered a potentially curable neoplasm; however, the population of patients who relapse or are refractory to first-line treatment constitutes a challenging clinical scenario. At present, there are no direct comparisons between different combinations of salvage chemotherapy to evaluate outcomes. For this reason, there is no consensus on the standard salvage regimen that allows for the best possible response and survival over others (7,8). Thus, it is crucial to recognize that consolidation with ASCT is the most reasonable approach after achieving chemosensitivity. Recently, ASCT as salvage therapy for HL has been shown to improve EFS, PFS, and FFTF, but not OS (6,7).

The present study reports the clinical characteristics and treatment outcomes of 31 patients with R/R HL. A fundamental aspect of this cohort is that all patients were diagnosed in an advanced stage, a condition widely known as an unfavorable risk factor (4,5).

Remarkably, all patients identified in this study received first-line therapy with the ABVD protocol, and the majority had a primary refractory disease at the time of the salvage regimen (67.7%). This finding has already been reported by Jaime-Pérez *et al.* (9) in the Latin American population. A possible hypothesis for this finding is decreased dose density from the first-line regimen with

ABVD. (Records from the hematology department show that only nearly 30% of patients receive an adequate dose density and that delays may be as long as two weeks in some case; data not shown). This observation highlights the difficulty of access to timely treatment, possibly derived from access problems that are frequent in current oncology practice in Latin America (10).

The overall response rate (ORR) of patients with chemotherapy-sensitive disease (n=16) to salvage treatment with platinum- or gemcitabine-based protocols (n=29) was 55%, which is lower than the rate reported in large international series, even before the widespread use of BV and ICIs like nivolumab or pembrolizumab. Santoro *et al.* (11) reported an ORR of more than 80% with IGEV regimen, which was similar to other schemes considered in the same paper (8,11). The published reports usually include a heterogeneous population of patients with refractory primary disease and recurrence, and, in many cases, it is not possible to demonstrate significant differences in response to salvage therapy due to a lack of statistical power. There are currently no head-to-head studies comparing salvage regimens prior to ASCT (8,11).

The most important finding of this study was that the patients who could not undergo transplantation due to any situation had an unfavorable prognosis in terms of PFS with statistically significant differences (p=0.0072) and a trend towards worse OS.

We recognize the critical limitations of our study, which are its retrospective nature and the small patient number; in addition, there was no complete information on the International Prognostic Score and disease characteristics at the time of relapse.

A great deal of knowledge about cancer immunotherapy has been generated in the last decade with the advent of monoclonal antibody conjugates such as BV and ICIs, a discovery worthy of the Nobel Prize in Medicine in 2018 (12,13). The anti-PD1 agents nivolumab and pembrolizumab have shown encouraging results in phase 1 and 2 studies with a population of refractory patients, relapses after autologous transplantation, and most patients previously treated with brentuximab. The most recent treatment option proposed by Herrera *et al.* (14) in a phase 1/2 study is the combination of BV and nivolumab as initial salvage therapy in 62 patients with relapsed or refractory classical HL, reporting CR in 61% with an ORR of 82%. In the updated data at a median follow-up of 34.3 months

(15), the estimated PFS rate at 3 years was 77% (CI_{95%} 65-86%) and 91% (CI_{95%} 79-96%) for patients undergoing ASCT directly. Overall survival at 3 years was 93% (CI_{95%} 85-97%) with no new safety concerns

These new agents have generated a hopeful panorama in the treatment of these patients, and it is the reason why we are currently using them as a standard of care in some specific scenarios.

Conclusion

Platinum-based regimens were the most widely used protocols in R/R HL in our study, followed by gemcitabine-based regimens. Chemotherapy-sensitive disease was demonstrated in only 51.6% of the patients, which is clearly lower than what has been reported in international series. The OS and PFS of the entire cohort were lower than the reported rates in other series. Patients who ultimately did undergo ASCT had the best PFS and trend towards better OS compared to those who did not receive high-dose therapy and ASCT.

Primary refractory disease to conventional therapy generates very unfavorable outcomes in terms of survival even when refractoriness is the result of low chemotherapy dose density.

The authors declare no conflicts of interest and no external funding to conduct this study.

References

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Pardo C, Cendales R. Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia, 2007-2011. Bogotá: Instituto Nacional de Cancerología; 2015. Available from: https://www.cancer.gov.co/recursos_user/files/libros/archivos/incidencia1.pdf
- Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL, Glick JH, Fisher RI, Connors JM, *et al.* Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: Report of an intergroup trial. *J Clin Oncol.* 2003;21(5):607-14. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.12.086>
- Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(2):116-32. <https://doi.org/10.3322/caac.21438>
- Kuruwilla J. Standard therapy of advanced Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009;497-506. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2009.1.497>
- Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, *et al.* Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous hemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet.* 2002;359(9323):2065-71. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08938-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08938-9)
- Reddy NM, Perales MA. Stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2014;28(6):1097-112. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2014.08.011>
- Vassilakopoulos TP, Asimakopoulos JV, Konstantopoulos K, Angelopoulou MK. Optimizing outcomes in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: a review of current and forthcoming therapeutic strategies. *Ther Adv Hematol.* 2020;11:2040620720902911. <https://doi.org/10.1177/2040620720902911>
- Jaime-Pérez JC, Gamboa-Alonso CM, Padilla-Medina JR, Jiménez-Castillo RA, Olguín-Ramírez LA, Gutiérrez-Aguirre CH, *et al.* High frequency of primary refractory disease and low progression-free survival rate of Hodgkin's lymphoma: a decade of experience in a Latin American center. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2017;39(4):325-30. <https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2017.08.001>
- Pinto JA, Pinillos L, Villarreal-Garza C, Morante Z, Villarán MV, Mejía G, *et al.* Barriers in Latin America for the management of locally advanced breast cancer. *Ecanermedscience.* 2019;13:897. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2019.897>
- Santoro A, Magagnoli M, Spina M, Pinotti G, Siracusano L, Michieli M, *et al.* Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica.* 2007;92(1):35-41. <https://doi.org/10.3324/haematol.10661>
- Horning JS. Hodgkin's Lymphoma. In: Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG, editors. *Abeloff's clinical oncology.* 4th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2008. p. 2353-69. Available from: <https://www.us.elsevierhealth.com/abeloffs-clinical-oncology-9780323476744.html>
- García-Sanz R, Sureda A, González A, De la Cruz F, Sánchez-González B, Rodríguez A, *et al.* Brentuximab Vedotin Plus ESHAP (BRESHAP) is a highly effective combination for inducing remission in refractory and relapsed Hodgkin lymphoma patients prior to autologous stem cell transplant: A trial of the Spanish Group of Lymphoma and Bone Marrow Transplantation (GELTAMO). *Blood.* 2016;128(22):1109. <https://doi.org/10.1182/blood.V128.22.1109.1109>
- Herrera AF, Moskowitz AJ, Bartlett NL, Vose JM, Ramchandren R, Feldman TA, *et al.* Interim results of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2018;131(11):1183-94. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-10-811224>
- Advani RH, Moskowitz AJ, Bartlett NL, Vose JM, Ramchandren R, Feldman TA, *et al.* Brentuximab vedotin in combination with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 3-year study results. *Blood.* 2021;138(6):427-38. <https://doi.org/10.1182/blood.2020009178>

ARTÍCULO ORIGINAL

Revisión sistemática de la implementación de la técnica de radioterapia Lattice en el manejo del cáncer

Systematic review of the implementation of Lattice radiotherapy technique in cancer management

Sandy Cruz-Núñez^{ID}, Bárbara León Micheli^{ID}

Unidad de Radioterapia, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, Quito, Ecuador.

Fecha de sometimiento: 05/04/2022

Fecha de aceptación: 04/07/2022

Disponible en internet: 29/06/2023

Abstract

Objective: To carry out a systematic review of the literature on radiotherapy treatment with the Lattice technique to identify, describe, and organize the currently available evidence on studies evaluating its efficacy and safety.

Methods: A PubMed/Medline search was designed for retrospective and prospective experimental and observational studies conducted in adults and children with cancer treated with the Lattice or GRID-3D technique to assess efficacy and safety outcomes. The study selection process followed the PRISMA guidelines. The results were summarized in narrative form and tables.

Results: Nine of the eleven included studies were observational. Most patients in these studies had head and neck cancer, with the predominant histology being sarcomas. One identified uncontrolled experimental study evaluated the Lattice technique in prostate cancer patients, while another quasi-experimental study included lung cancer patients. The proposed schemes, doses, and techniques were very varied.

Conclusion: Lattice is a promising technique for local and symptom control, as reported in mostly small observational studies. However, experimental studies are needed comparing this technique with current management standards to obtain evidence with methodological rigor on its efficacy and safety outcomes for its implementation in routine practice.

Key words: Radiotherapy; radiotherapy, image-guided; radiation dose hypofractionation, radiosurgery

Resumen

Objetivo: Realizar una revisión sistemática de la literatura sobre el tratamiento de radioterapia mediante técnica Lattice para identificar, describir y organizar la evidencia disponible sobre estudios que evalúen su eficacia y seguridad.

Métodos: Se diseñó una búsqueda en PubMed/Medline de estudios de tipo experimental y observacionales retrospectivos y prospectivos, que incluyeran pacientes pediátricos y adultos con patología oncológica tratados con técnica Lattice o GRID-3D, con el fin de evaluar desenlaces clínicos de eficacia y

Citación:

Cruz-Núñez S, León-Micheli B. Revisión sistemática de la implementación de la técnica de radioterapia Lattice en el manejo del cáncer. Rev Col Cancerol. 2023;27(2):204-14. <https://doi.org/10.35509/01239015.874>

Conflictos de interés:

Las autoras declaran no tener ningún conflicto de interés.

Correspondencia:

Sandy Cruz-Núñez

Unidad de Radioterapia, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, Quito, Ecuador.

Correo electrónico: sandyemilito@gmail.com

de seguridad. Para el proceso de selección de los estudios se siguieron las directrices PRISMA. Los resultados se resumieron en forma narrativa y en tablas.

Resultados: Nueve de los once estudios incluidos fueron observacionales. La mayoría de los pacientes incluidos en estos estudios tuvieron neoplasias localizadas en cabeza y cuello y la histología predominante fueron los sarcomas. Se identificó un estudio experimental no comparativo que evaluó la técnica Lattice en pacientes con cáncer de próstata, mientras que otro estudio cuasi experimental incluyó pacientes con cáncer de pulmón. Fueron diversos los esquemas, las dosis y las técnicas propuestos.

Conclusión: Lattice es una técnica prometedora en términos de control local y de control de los síntomas, según los reportes provenientes de estudios pequeños, en su mayoría observacionales. Sin embargo, hacen falta estudios experimentales que comparen la técnica con los estándares actuales de manejo para obtener evidencia con rigor metodológico en desenlaces de eficacia y seguridad para la implementación de la técnica en la práctica habitual.

Palabras clave: radioterapia, radioterapia guiada por imagen, hipofraccionamiento de la dosis de radiación, radiocirugía

Introducción

La evolución de la ciencia y la tecnología ha producido un gran avance de las técnicas de radioterapia, las cuales nos han permitido realizar escalada de dosis para un mejor control local con menor toxicidad en pacientes oncológicos. Sin embargo, el tratamiento de tumores voluminosos, ya sea en el marco de paliación o curación definitiva, requiere enfoques innovadores para la administración eficaz de dosis de radiación más altas (1,2).

Entre estas innovaciones ha surgido la denominada *radioterapia espacialmente fraccionada* (SFRT, por sus siglas en inglés). La SFRT mantiene intencionalmente un alto grado de heterogeneidad de dosis en el volumen del tumor tratado, a diferencia de los enfoques convencionales en los que la dosis es relativamente uniforme (3).

La primera forma de aplicar SFRT fue introducida en 1909 por Kohler y se usó comúnmente durante la década de 1930. Esta fue denominada *GRID* y consiste en la administración al tumor de una dosis de radiación relativamente alta, pero heterogénea, a través de una lámina perforada con áreas bloqueadas llamada *GRID* (4,5).

La técnica Lattice se ha introducido como una extensión tridimensional de *GRID* y aprovecha la radioterapia de intensidad modulada (IMRT, por sus siglas en inglés), terapia de arco volumétrico modulado (VMAT, por sus siglas en inglés) y las capacidades de la radioterapia guiada por imágenes, con el objetivo de hacer una distribución de dosis heterogénea dentro del tumor mediante el uso de volúmenes de áreas de dosis alta, llamados

vértices, distribuidos en las áreas centrales del volumen tumoral macroscópico (GTV), y áreas de menor dosis, también dentro del GTV, llamados *valles*, sin afectar las áreas fuera del GTV ni los tejidos sanos (6,7).

Las complejidades de la terapia Lattice de megavoltaje incluyen dosis de prescripción muy altas en los vértices (10 a 20 Gy por fracción) para inducir una respuesta inmunogénica específica del tumor y la dosis valle lo suficientemente baja (<5 Gy) para preservar la microvasculatura tumoral y la perfusión, con el fin de permitir la circulación de citocinas/quimiocinas y/o factores inmunogénicos y sinergizar la inmunidad antitumoral inducida, para generar así una ablación parcial del tumor (5,7,8).

Hay estudios de pacientes tratados con SFRT en su versión *GRID* en los que se incluyeron diversos diagnósticos, como sarcomas, tumores gastrointestinales recurrentes, metástasis hepáticas masivas, carcinoma de vagina, carcinoma de células renales, adenocarcinoma de próstata, melanoma y carcinoma en cabeza y cuello, con resultados alentadores en cuanto al alivio de los síntomas y la respuesta al tratamiento (9-11).

Aunque las técnicas de radioterapia han evolucionado de manera positiva, es imprescindible implementarlas con base en la evidencia, por lo que se requiere la recopilación de estudios disponibles respecto a la técnica Lattice. Si bien hay beneficios teóricos de la técnica, aún no están claros los beneficios basados en estudios publicados, sobre todo aquellos que evalúen la seguridad de la técnica.

Por lo anterior, el propósito de este estudio fue hacer una revisión sistemática de la literatura sobre los estudios publicados que evalúen la eficacia y seguridad del tratamiento de radioterapia entregado con técnica Lattice.

Métodos

Para la revisión sistemática se usó la metodología de mapeo de evidencia, según el enfoque de la Iniciativa Global de Mapeo de Evidencia (12). Antes de realizar el presente estudio se establecieron *a priori* el alcance y los objetivos en un protocolo.

Estrategia de búsqueda y selección de estudios

La búsqueda se diseñó para PubMed/Medline y se basó en una combinación de términos en lenguajes libre y controlado. La búsqueda no se limitó por idioma ni metodología y fue estructurada para recuperar artículos desde enero de 2009 hasta el 31 de octubre de 2021. Se hizo de esta manera debido a que en 2009 se propuso la radioterapia espacialmente fraccionada con un enfoque tridimensional.

Para el proceso de cribado de los estudios se usó el *software* Rayyan (QCRI Qatar Computing Research Institute, Data Analytics Medical) como repositorio de las referencias obtenidas. Después de eliminar los duplicados y a través de esta misma plataforma se cribaron los estudios por título y resumen. Este proceso lo realizaron dos autores de manera independiente. Las discrepancias fueron discutidas por los evaluadores, en caso de no alcanzarse un acuerdo, un tercer autor hizo de árbitro.

Se seleccionaron los artículos de acuerdo con los siguientes criterios:

- Tipo de estudio: se incluyeron estudios experimentales controlados y no controlados, así como estudios observacionales retrospectivos y prospectivos. Se excluyeron reportes de caso y series de casos.
- Población: se incluyeron estudios de pacientes, pediátricos y adultos, con patología oncológica.
- Tipo de intervención: se incluyeron estudios que evaluaran el tratamiento de radioterapia de haz externo entregada de manera espacialmente fraccionada mediante la metodología denominada Lattice o GRID tridimensional. Se excluyeron los estudios sobre FLASH, *microbeam*, GRID 2D, Proton GRID.
- Medidas de resultado: se incluyeron estudios que describieron desenlaces clínicos de eficacia (control local, supervivencia libre de recaída, supervivencia específica, supervivencia global) y de seguridad (toxicidad). Se excluyeron estudios con resultados puramente dosimétricos.

Una vez seleccionados los estudios por título y resumen se procedió a elegirlos a partir de textos completos. Con el objetivo de incrementar la sensibilidad de la búsqueda se revisaron las referencias de artículos relevantes para identificar potenciales artículos incluíbles en la revisión. Los resultados de este proceso se describieron en un diagrama de flujo ([figura 1](#)) según las recomendaciones PRISMA.

Extracción de datos

Un revisor obtuvo la siguiente información de los estudios seleccionados: número y tipo de participantes, tipo de estudio, tipo de radioterapia espacialmente fraccionada, dosis, desenlaces de eficacia y seguridad, conclusiones. Un segundo autor revisó la adecuada extracción de estos datos. Dicha información se recogió en una hoja de Excel diseñada con anterioridad. Las principales características de los estudios incluidos se registraron en las tablas 1, 2, 3 y 4.

Organización de los datos y presentación

Los estudios incluidos se describieron en torno a las siguientes dimensiones: población, intervenciones y desenlaces de estudio. Para la descripción narrativa se clasificaron los estudios según la localización anatómica de los tumores tratados con la técnica.

Resultados

Se cribaron 1349 registros luego de haber retirado los estudios duplicados, provenientes de la búsqueda en PubMed ($n=1343$) y de la búsqueda de citas ($n=6$). La selección de los estudios se muestra en la [figura 1](#).

Al final, se incluyeron 11 estudios en la revisión, que a su vez estudiaron un total de 345 pacientes adultos. De los 11 estudios, uno es de tipo experimental no controlado ([13](#)), otro de tipo cuasi experimental ([14](#)) y los nueve restantes correspondieron a estudios observacionales retrospectivos ([1,11,15-21](#)).

Se clasificaron los estudios de acuerdo con la población incluida, estableciendo los siguientes grupos: 1) pacientes con tumores de cabeza y cuello, 2) pacientes con cáncer de pulmón, 3) pacientes con tumores pélvicos y 4) pacientes con sarcomas.

Tumores de cabeza y cuello

Tres de los 11 estudios incorporaron pacientes con tumores de cabeza y cuello, los tres estudios fueron observacionales retrospectivos ([1,11,17](#)). Incluyeron 88 pacientes en su mayoría tratados con intención curativa e histología escamosa y todos tuvieron pacientes con tumores de más de 5 cm.

En los tres estudios los pacientes fueron tratados con SFRT 15 Gy a 20 Gy en una fracción, seguido de radioterapia externa en fraccionamiento convencional en dosis de 48 a 79 Gy para los pacientes tratados con intención curativa y 25 Gy para los pacientes tratados con intención paliativa. Los tres estudios utilizaron la técnica GRID para la entrega de SFRT, los pacientes fueron tratados con GRID basado en colimador de multihojas (MLC) y GRID entregada mediante bloques de cerrobend. Los resultados de eficacia y seguridad se muestran en la [tabla 1](#).

Figura 1. Diagrama de flujo prisma 2020 para revisiones sistemáticas

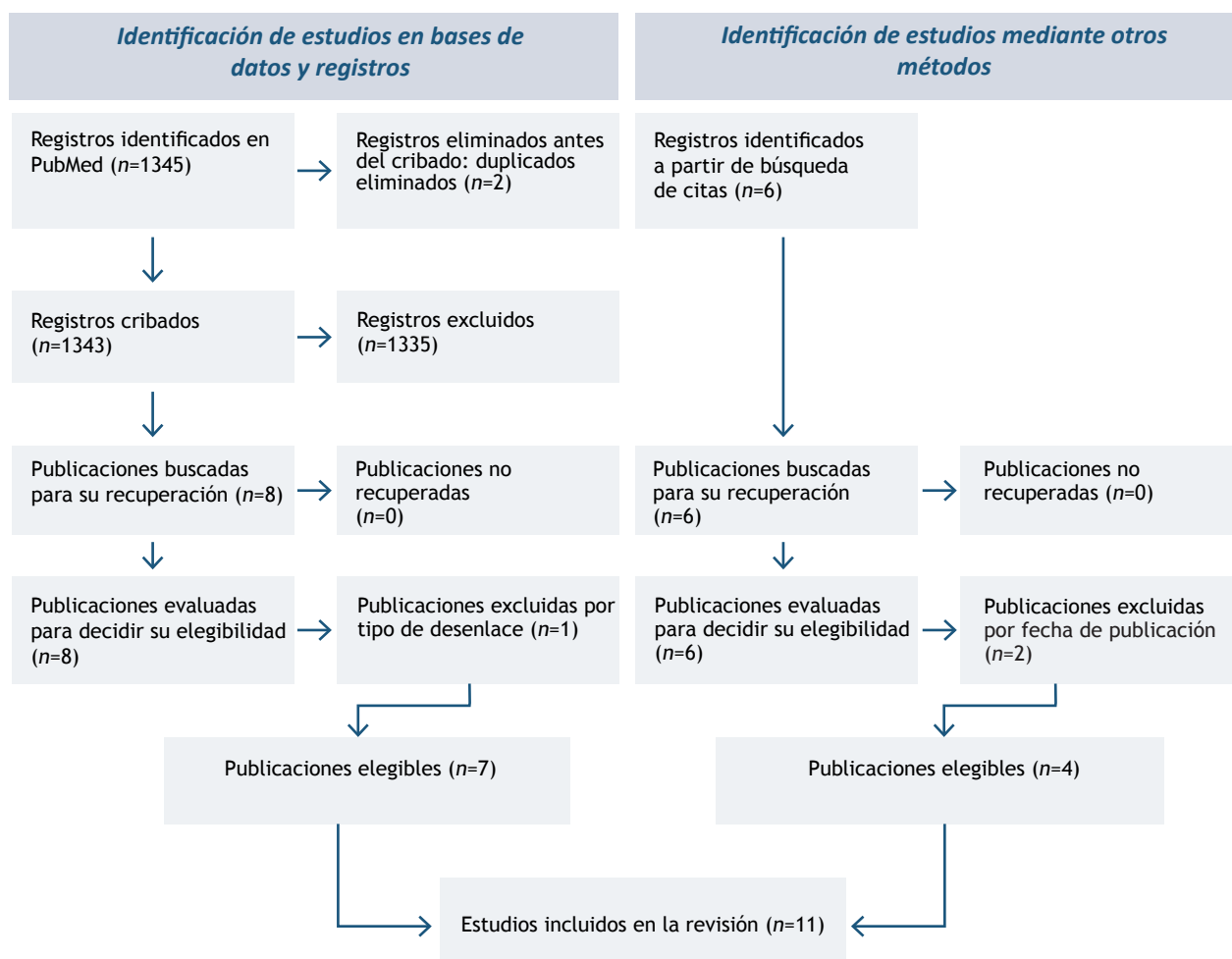


Tabla 1. Desenlaces de eficacia y seguridad de los estudios sobre tumores de cabeza y cuello

Autor y año (n)	Tipo de estudio	Tipo de técnica y dosis	Eficacia	Seguridad
Peñagaricano 2010 (11). n=14	Observacional retrospectivo	GRID 20 Gy en una fracción, seguido de 66, 60 y 54 Gy en 30 fracciones, <i>boost</i> integrado.	Control local: 8 de 10 pacientes valorables obtuvieron respuesta patológica completa. Tres de los 4 pacientes restantes lograron respuesta clínica completa a los 33 meses de seguimiento.	Toxicidad aguda cutánea y de mucosa G1, G2 y G3 en 3 pacientes. Disfagia aguda y odinofagia en todos los pacientes con quimiorradioterapia. Ningún paciente desarrolló toxicidad aguda de G4. Toxicidad tardía de mucosas G1 se presentó en dos pacientes.
Edwards 2015 (17). n=53	Observacional retrospectivo	GRID 15 Gy en una fracción, seguido de 48 a 79,2 Gy en fraccionamiento convencional.	Falla locorregional: 19% (n=10) a los 3 años. Metástasis a distancia: 9% (n=5) a los 3 años. Supervivencia global 23% a los 5 años.	4% de toxicidad a largo plazo de G3+. Dos pacientes requirieron sondas de alimentación.
Choi 2019 (1). n=21	Observacional retrospectivo	GRID 15 Gy en una fracción (16 pacientes) y 20 Gy en una fracción (5 pacientes), seguido de IMRT en dosis de 25 a 78 Gy.	Control local: Respuesta clínica completa en 4 de 9 pacientes sometidos a tratamiento y uno respuesta parcial. Supervivencia global: 9 de 16 pacientes evaluados fallecieron a los 16 meses de seguimiento, 7 de ellos tratados con intención paliativa, mediana de tiempo hasta la muerte de 2 meses. De 9 pacientes tratados con intención curativa 7 seguían vivos a los 16 meses de seguimiento	Un paciente presentó toxicidad cutánea de G3 y G4

G: grado; IMRT: radioterapia de intensidad modulada.

Los autores concluyen que SFGRT es una herramienta clínica útil tanto para el tratamiento definitivo como para el paliativo de los tumores de cabeza y cuello voluminosos e irresecables, ya que el perfil de toxicidad es equiparable al de los tratamientos con quimioterapia y radioterapia sin GRID.

Cáncer de pulmón

Se incluyeron un estudio cuasi-experimental y un estudio observacional retrospectivo. Los dos

estudios realizados con pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña, que fueron tratados con intención paliativa. Tubin *et al.* introdujeron una técnica innovadora al dirigir radioterapia corporal estereotáctica al segmento hipóxico de los tumores (SBRT-PATHY, por sus siglas en inglés) y lo compararon con quimioterapia y radioterapia paliativa convencional. Amendola *et al.* (15), por otra parte, usaron técnica Lattice en un esquema de 18 Gy sobre los vértices intratumorales y 3 Gy en la periferia en una sola fracción. Los resultados de eficacia y seguridad se muestran en la [tabla 2](#).

Tabla 2. Desenlaces de eficacia y seguridad de los estudios sobre cáncer de pulmón

Autor y año (n)	Tipo de estudio	Tipo de técnica y dosis	Eficacia	Seguridad
Tubin 2020 (14). n=60	Cuasi experimental	Grupo 1: SBRT PATHY: 1 a 3 fracciones cada una de 10 a 12 Gy (n=20). Grupo 2: Estándar de manejo quimiorradioterapia (n=20). Grupo 3: Radioterapia paliativa convencional 30 Gy en 10 fracciones. (n=20).	Respuesta completa o parcial: Grupo 1: 95 % (19/20), Grupo 2: 20 % (4/20), Grupo 3: 20 % (4/20) (p=0,005) Control tumoral a distancia: 45 % (9/20), 55 % (11/20), 0 % (0/20) para grupos 1,2 y 3 respectivamente (p=0,010). Supervivencia global a 1 año: 75 % (15/20), 60 % (12/20), 20 % (4/20) (p=0,099) Supervivencia específica a 1 año: 90 % (18/20), 60 % (12/20), 20 % (4/20) (p=0,049) Supervivencia libre de progresión a 1 año: 60 % (12/20), 15 % (3/20), 0 % (0/20), (p=0,003) Control de síntomas: 80 % (16/20), 15 % (3/20), y 25 % (5/20) para grupos 1, 2 y 3, respectivamente (p=0,018).	15 % fatiga de G1 como la única toxicidad observada en Grupo 1. 65 % de los pacientes tratados con quimioterapia toxicidad G2-3 como náuseas y vómito, diarrea, pancitopenia, neuropatía y neumonitis. Leucopenia G2 o 3 en el 45 %. En el grupo 3 15 % desarrollaron fatiga leve y disfagia G1 con RT convencional.
Amendola 2019 (15). n=10	Observacional retrospectivo	Lattice: 18 Gy sobre vértices intratumorales y 3 Gy a la periferia en una fracción, seguido de EBRT 25 a 33 fracciones diarias de 1,8 Gy a 2 Gy.	Disminución del tamaño de la lesión primaria a una media de 5,6 cm al final del tratamiento (p= 0,01). La supervivencia global fue de 4 a 86 meses (mediana 16, media 22).	Cambios en el FDG-PET-CT sugestivos de neumonitis por radiación de G1 en todos los casos. No hubo mortalidad atribuible al tratamiento.

G: grado; SBRT PATHY: radioterapia corporal estereotáctica basada en irradiación parcial del tumor dirigida al segmento hipóxico.

Los autores concluyeron que SFRT es una técnica segura y eficaz para administrar dosis más altas de radiación citotóxica en lesiones voluminosas de cáncer de pulmón y que los resultados en pacientes en quienes se esperaba que tuvieran un mal desempeño, fueron mejores que los observados con quimioterapia y radioterapia paliativa convencional.

Tumores pélvicos

Se incluyeron dos estudios, en el primero de tipo observacional retrospectivo analizaron los desenlaces de mujeres con cáncer de cuello uterino voluminoso (media de tamaño tumoral de 7 cm), con histologías de células escamosas y adenocarcinomas en estadios IIIB y IVA (FIGO) tratadas con intención radical (13,16). Administraron 24 Gy a los vértices intratumorales y 9 Gy a la periferia del volumen de planificación (PTV) en tres fracciones, seguido

de radioterapia convencional con dosis de 44,28 Gy (rango: 39,60-45 Gy).

El segundo estudio de tipo experimental prospectivo incluyó pacientes con adenocarcinoma de próstata con puntuación de Gleason de 6 a 10, con características de riesgo favorable a alto, con al menos una lesión identificable por resonancia magnética, la mayoría en estadio IIA. En este estudio aplicaron radioterapia estereotáctica espacialmente fraccionada con dosis de 12 a 14 Gy en una sesión sobre 1 a 3 cilindros creados en el GTV de la próstata, definido a partir de lesiones sospechosas establecidas mediante resonancia magnética multiparamétrica, seguido de 76 Gy en 38 fracciones a la próstata y 56 Gy a las vesículas seminales. Catorce (56 %) pacientes recibieron terapia de deprivación androgénica a corto plazo a través de un agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante (leuprolide). Los resultados de eficacia y seguridad se muestran en la [tabla 3](#).

Tabla 3. Desenlaces de eficacia y seguridad de los estudios que incluyeron pacientes con tumores pélvicos

Autor y año (n)	Tipo de estudio	Tipo de técnica y dosis	Eficacia	Seguridad
Amendola 2020 (16). n=10 pacientes con cáncer de cuello uterino	Observacional retrospectivo	Lattice 24 Gy sobre vértices intratumorales y 9 Gy a la periferia del PTV en tres fracciones, seguido de radioterapia convencional 44,28 Gy (rango: 39,60-45 Gy).	Respuesta temprana (seguimiento 1-4 meses): 6 de 9 pacientes con respuesta completa, y los 2 restantes respuesta parcial. Respuesta tardía (más de 6 meses) respuesta metabólica completa en 7 de 7 evaluadas. Todas las pacientes alcanzaron y mantuvieron el control local con una mediana de seguimiento de 16 meses. La supervivencia específica a los 2 años fue de 53,3% y la supervivencia global, de 46,7%.	Cistitis de G2 en un paciente con compromiso de vejiga. No se observó toxicidad rectal ni gastrointestinal, urinaria, cutánea u otras toxicidades de grado ≥ 3 a corto o largo plazo.
Pollack 2020 (13). n=25 pacientes con cáncer de próstata	Experimental prospectivo	Lattice 12 a 14 Gy en una fracción sobre 1 a 3 cilindros creados en el GTV, seguido de 76 Gy en 38 fracciones a la próstata y 56 Gy a las vesículas.	Fracaso bioquímico del 8% en una mediana de seguimiento de 66 meses.	Toxicidad gastrointestinal tardía G2 en cuatro pacientes y toxicidad genitourinaria en un paciente, relacionado con una RTU por síntomas obstructivos.

G: grado; GTV: volumen tumoral macroscópico; PTV: volumen de planificación; RTU: resección transuretral.

Amendola *et al.* (16) concluyen que la SFRT en cáncer de cuello uterino muy avanzado, voluminoso y desafiante es una opción prometedora y Pollack *et al.* (13) concluyen que Lattice dirigido a volúmenes de tumor definidos por resonancia magnética multiparamétrica con dosis de fraccionamiento estándar posteriores, es factible.

Sarcomas

Se identificaron tres estudios, todos retrospectivos observacionales, solo de uno estuvo disponible el texto completo, de los otros dos, solo el resumen (18,20-21).

Estos incluyeron pacientes con sarcomas de tejidos blandos y osteosarcomas en estadio III, recidivantes, irresecables; de distintas localizaciones como cabeza y cuello, tórax, abdomen, pelvis y extremidades. La mediana del tamaño tumoral entre los estudios fue de 11,5 a 14,2 cm. En dos de los tres estudios la SFRT fue entregada con técnica GRID y en un estudio no estuvo disponible la información para definir la técnica usada. Sobre la intencionalidad del tratamiento, dos estudios (20-21) estuvieron orientados al tratamiento radical y en uno no fue posible establecer la intención. Los resultados de eficacia y seguridad están disponibles en la [tabla 4](#).

Tabla 4. Desenlaces de eficacia y seguridad de los estudios que incluyeron pacientes con sarcomas

Autor y año (n)	Tipo de estudio	Tipo de técnica y dosis	Eficacia	Seguridad
Snider 2020 (20). n=26	Observacional retrospectivo	GRID 15 Gy en una fracción seguido de 45 y 50,4 Gy en 1,8-2,25 Gy/fracción.	Respuesta patológica completa: Osteosarcoma: en 2 de 4 pacientes (50%). Sarcomas de alto grado: en 6 de 17 (35,3%). Sarcomas de extremidades de alto grado: en 4 de 8 pacientes (50%). Control locorregional actuarial a 2 años del 85%, SLP de 65%, SG del 86%.	Toxicidades en el 34,6% de pacientes (3 episodios de dehiscencia de la herida, 2 drenajes de herida asistidos por vacío para seromas persistentes, 2 desbridamientos con colocación de drenaje por vacío, un cambio de apósito prolongado y una infección que requirió antibióticos).
Mohiuddin 2009 (18). n=33	Observacional retrospectivo	SFRT 12 a 20 Gy (mediana de 15 Gy) en una fracción seguido de 22 a 70 Gy (mediana de 50 Gy) n=40 sitios.	Respuesta patológica y clínica completa en 26%, respuesta parcial en 50%. Tasa de respuesta para SFRT seguida de radioterapia definitiva >50 Gy fue del 95% (45% RC, 50% RP) en comparación con el 59% (10% RC, 50% RP) en pacientes que recibieron <50 Gy radiación externa. Supervivencia entre 2 y 44 meses, con una mediana de 9 meses, 9 pacientes vivían más de un año.	Dos pacientes experimentaron una reacción cutánea de G3, pero no hubo toxicidad tardía en la mucosa subcutánea ni de otro tipo.
Mohiuddin 2014 (21). n=14	Observacional retrospectivo	GRID 18 Gy en una fracción seguido de 50 Gy.	Necrosis tumoral mayor al 90% en 9 de 14 pacientes (65%). Respuesta patológica completa en 2 pacientes. No hubo recurrencias locales y doce pacientes están vivos sin evidencia de enfermedad.	Un paciente interrumpió el tratamiento debido a una reacción cutánea G3, y 2 pacientes tuvieron retraso en la cicatrización de heridas.

G: grado; SFRT: radioterapia espacialmente fraccionada; SLP: sobrevida libre de progresión, SG: sobrevida global.

Los autores concluyeron que SFRT más radioterapia convencional en sarcomas, sobre todo los de alto grado, recidivantes o irresecables, y para salvar extremidades es eficaz.

Tumores voluminosos misceláneos

Finalmente, un estudio de tipo observacional retrospectivo que incluyó 79 pacientes analizó los resultados de SFRT reunidos bajo el criterio de tumores voluminosos misceláneos, en un grupo de pacientes con tumores de distintas localizaciones (cabeza y cuello, tórax, abdomen, extremidades) en un rango de tamaño tumoral de 4-30 cm, sin reporte de histología, pero con predominio de tumores de localización en pulmón y sarcomas (19).

De esos pacientes, 18 (23%) fueron tratados con intención curativa y 61 con intención paliativa. La

SFRT fue administrada con técnica GRID mediante un bloque de cerrobend en 39 pacientes y en 40 con técnica GRID modelada con MLC. La dosis administrada fue de 10-20 Gy en una fracción, 80% de los pacientes recibieron radioterapia convencional, antes (72%) o después (8%), además de SFRT en dosis de 35 a 40 Gy. Los resultados se muestran diferenciados por tipo de técnica GRID.

Con respecto al control de síntomas, las tasas de control del dolor fueron 75% en el grupo cerrobend y 74% ($p=0,50$) en MLC. En efectos sobre el volumen tumoral las tasas de respuesta fueron del 67% en el grupo de cerrobend y 73% ($p=0,85$) en MLC. La tasa de respuesta al sangrado fue del 50% y el 80% en los grupos de cerrobend y MLC, respectivamente, y en disnea la respuesta fue del 67% y el 100% en los grupos de cerrobend y MLC, respectivamente. El control de disfagia fue del 100% en ambos grupos.

La respuesta radiográfica fue evaluable en 40 pacientes, en el grupo cerrobend 12 (31%) no tuvieron respuesta, 4 (10%) tuvieron respuesta parcial, 1 (3%) logró respuesta completa y 3 (8%) progresaron. En el grupo de MLC, 13 (33%) no respondieron, 3 (8%) lograron respuesta parcial, 3 (8%) lograron respuesta completa y 1 (3%) progresó ($p=0,74$). Cincuenta y seis de los 79 pacientes murieron a partir de este análisis. La mediana de supervivencia fue de 2,2 meses en el grupo cerrobend y 4,1 meses en el grupo MLC ($p=0,113$).

Los autores concluyeron que SFGRT, independientemente de la técnica MLC o cerrobend, es eficaz, no invasiva y relativamente no tóxica para paliar los síntomas causados por tumores extremadamente grandes.

Discusión

Uno de los principales hallazgos es el tipo de diseño de los estudios incluidos, que denota la escasez de estudios experimentales comparativos, ya que, de los 11 estudios, solamente uno es de tipo experimental y fue no comparativo, otro fue de tipo cuasi experimental, mientras que los nueve restantes correspondieron a estudios observacionales retrospectivos.

Es un hecho que la especialidad de oncología radioterápica experimenta continuamente un gran avance tecnológico, impulsado por la rápida aceptación y las grandes inversiones involucradas en la implementación de nuevas tecnologías. De ahí que la obtención de datos sobre la eficacia comparativa de estas tecnologías se convierta en un verdadero reto. Sin embargo, es fundamental contar con investigación adecuada y una experiencia clínica bien documentada para que un tratamiento pase a formar parte de la práctica clínica habitual. Por esto, el presente estudio se enfocó en reunir y resumir la evidencia disponible sobre la SFRT que incluye las técnicas GRID / Lattice debido al importante impulso que está teniendo en los últimos años.

Si bien la técnica en la mayoría de los estudios se ha descrito como segura y con buenas tasas de control local y control de síntomas e incluso con reportes de efectos de control tumoral a distancia,

los estudios han sido muy heterogéneos en la forma de administración de la técnica, las dosis, el fraccionamiento y la forma de definir las zonas o vértices intratumorales que reciben altas dosis

Por otra parte, el tipo de población incluida en los estudios habla de pacientes con tumores que representan un reto para el manejo en el escenario actual de la oncología radioterápica. Tres de los estudios incluidos analizaron el efecto de la técnica en pacientes con sarcomas voluminosos, recidivantes o refractarios al tratamiento, una histología típicamente considerada como radorresistente (18,20-21). Otro grupo poblacional en el que se han enfocado los estudios es el de pacientes con tumores muy voluminosos en los que se prevé poca respuesta al tratamiento convencional. Estos informes son muy prometedores y esperanzadores, sobre todo considerando el probable beneficio que recibirían con esta técnica pacientes que de otra forma tendrían un pronóstico muy sombrío. Sin embargo, nuevamente se hacen necesarios estudios experimentales que permitan confirmar estos hallazgos.

Por tanto, se enfrenta por una parte la falta de evidencia científica que permita avalar la inclusión de esta técnica en la práctica actual y por otra parte, se tiene la necesidad imperiosa de ofrecer esta técnica a pacientes que aparentemente podrían beneficiarse de ella. De ahí que es necesario el esfuerzo mancomunado de las instituciones implicadas en la atención de estos pacientes para generar estos estudios con el mayor rigor y en el menor tiempo posible. Para ello será necesaria la estandarización de la técnica usada mediante la elaboración de protocolos de investigación, para evaluar los resultados oncológicos y de toxicidad; y la necesidad de considerar biomarcadores apropiados, particularmente con la modulación inmune como mecanismo propuesto (22).

Hasta donde se sabe, esta es la primera revisión sistemática de la literatura en este tema, aunque en los últimos años se han publicado al respecto varias revisiones narrativas. Ferini *et al.* recopilan información preclínica y clínica sobre el papel fundamental de la radiobiología de los efectos de Lattice, la importancia de tratar con altas dosis aquellas zonas hipóxicas que son radorresistentes y los efectos espectadores y abscopales que produce esta modalidad (23). Wu *et al.* hacen un análisis de los retos actuales para la implementación de

la técnica y concluyen que se requieren estudios clínicos para una segura implementación (7). Yan (5) considera que la SFRT tiene potencial en el tratamiento de cánceres primarios de manera definitiva, como casos de cabeza y cuello, pulmón, mama, ginecológicos y sarcoma, por lo que se justifican los ensayos clínicos que incorporen SFRT como refuerzo o como componente principal de radioterapia.

Una de las principales limitaciones de la presente revisión reside en el tipo de estudios primarios que se pudieron recopilar que fueron, como se ha señalado, observacionales y no comparativos con otras técnicas de radioterapia; esto ha limitado el alcance de la revisión, pues no ha permitido establecer conclusiones sobre la implementación de la técnica en la práctica actual. Además, por la heterogeneidad de los estudios recuperados, no fue factible valorar la calidad de la evidencia; otra limitante para este estudio.

La principal fortaleza de esta revisión es que se ha realizado una búsqueda exhaustiva de la literatura que ha permitido incluir todos los estudios disponibles sobre el tema, partiendo de criterios de inclusión preestablecidos, así como también la extracción sistemática de la información, lo que limita la posibilidad de sesgo de publicación.

Conclusión

Lattice es una técnica prometedora en términos de control local y de control de los síntomas, según los reportes provenientes de estudios pequeños, en su mayoría observacionales. Sin embargo, hay escasez de estudios experimentales que comparen la técnica con los estándares actuales de manejo para obtener evidencia con rigor metodológico en desenlaces de eficacia y seguridad para la implementación de la técnica en la práctica habitual.

Hacen falta esfuerzos interinstitucionales para incluir a los pacientes que se podrían beneficiar de esta técnica en protocolos de investigación bajo parámetros estandarizados, lo que permitiría generar evidencia de calidad sobre el uso de Lattice.

Referencias

- Choi JI, Daniels J, Cohen D, Li Y, Ha CS, Eng TY. Clinical outcomes of spatially fractionated GRID radiotherapy in the treatment of bulky tumors of the head and neck. *Cureus*. 2019;11(5):e4637. <https://doi.org/10.7759/cureus.4637>
- Mohiuddin M, Curtis DL, Grizos WT, Komarnicky L. Palliative treatment of advanced cancer using multiple nonconfluent pencil beam radiation a pilot study. *Cancer*. 1990;66(1):114-8. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19900701\)66:1%3C114::AID-CNCR2820660121%3E3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19900701)66:1%3C114::AID-CNCR2820660121%3E3.0.CO;2-L)
- Billena C, Khan AJ. A Current review of spatial fractionation: Back to the future? *Int J Radiation Oncol Biol Phys*. 2019;104:177-87. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.01.073>
- Marks HN, York NY. Clinical experience with irradiation through a grid! *Radiol*. 1952;58(3). <https://doi.org/10.1148/58.3.338>
- Yan W, Khan MK, Wu X, Simone CB, Fan J, Gressen E, et al. Spatially fractionated radiation therapy: History, present and the future. *Clin Translat Radiat Oncol*. 2020;20:30-8. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2019.10.004>
- Pellizzon ACA. Lattice radiation therapy-its concept and impact in the immunomodulation cancer treatment era. *Rev Associacao Med Bras*. 2020;66(6):728-31. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.6.728>
- Wu X, Pérez NC, Zheng Y, Li X, Jiang L, Amendola BE, et al. The technical and clinical implementation of LATTICE radiation therapy (LRT). *Radiat Res*. 2020;194(6):737-46. <https://doi.org/10.1667/RADE-20-00066.1>
- Zhang H, Wu X, Zhang X, Chang SX, Megooni A, Donnelly ED, et al. Photon GRID radiation therapy: A physics and dosimetry white paper from the radiosurgery society (RSS) GRID/LATTICE, Microbeam and FLASH Radiotherapy Working Group. *Radiat Res*. 2020;194(6):665-77. <https://doi.org/10.1667/RADE-20-00047.1>
- Huhn JL, Regine G, Valentino J, Meigooni A, Kudrimoti M, Mohiuddin M. Spatially fractionated GRID radiation treatment of advanced neck disease associated with head and neck cancer. *Technol Cancer Res Treat*. 2006;5(6):607-12. <https://doi.org/10.1177/153303460600500608>
- Mohiuddin M, Stevens JH, Reiff JE, Huq MS, Suntharagham N. Spatially fractionated (GRID) radiation for palliative treatment of advanced cancer. *Radiat Oncol Invest*. 1996;4. [https://doi.org/10.1002/%28SICI%291520-6823\(199604\)4:1%3C41%3A%3AAID-ROI7%3E3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/%28SICI%291520-6823(199604)4:1%3C41%3A%3AAID-ROI7%3E3.0.CO;2-M)
- Peñagaricano JA, Moros EG, Ratanatharathorn V, Yan Y, Corry P. Evaluation of spatially fractionated radiotherapy (GRID) and definitive chemoradiotherapy with curative intent for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: initial response rates and toxicity. *Internat J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(5):1369-75. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.03.030>
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Pollack A, Chinae FM, Bossart E, Kwon D, Abramowitz MC, Lynne C, et al. Phase I trial of MRI-guided prostate cancer lattice extreme ablative dose (LEAD) boost radiation therapy. *Internat J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020;107(2):305-15. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.01.052>

14. Tubin S, Yan W, Mourad WF, Fossati P, Khan MK. The future of radiation-induced abscopal response: Beyond conventional radiotherapy approaches. *Future Oncol. Future Med.* 2020;16:1137-51. <https://doi.org/10.2217/fon-2020-0063>
15. Amendola BE, Pérez NC, Wu X, Amendola MA, Qureshi IZ. Safety and efficacy of lattice radiotherapy in voluminous non-small cell lung cancer. *Cureus.* 2019;11(3):e4263. <https://doi.org/10.7759/cureus.4263>
16. Amendola BE, Pérez NC, Mayr NA, Wu X, Amendola M. Spatially fractionated radiation therapy using lattice radiation in far-Advanced bulky cervical cancer: A clinical and molecular imaging and outcome study. *Radiat Res.* 2020;194(6):724-36. <https://doi.org/10.1667/RADE-20-00038.1>
17. Edwards JM, Shah PH, Huhn JL, st. Clair W, Regine WF, Mohiuddin M, *et al.* Definitive GRID and fractionated radiation in bulky head and neck cancer associated with low rates of distant metastasis. *Internat J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;93(3):E334. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.07.1399>
18. Mohiuddin M, Miller T, Ronjon P, Malik U. Spatially fractionated grid radiation (SFGRT): A novel approach in the management of recurrent and unresectable soft tissue sarcoma. *Internat J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75(3):S526. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.07.1200>
19. Neuner G, Mohiuddin MM, vander Walde N, Goloubeva O, Ha J, Yu CX, *et al.* High-dose spatially fractionated GRID radiation therapy (SFGRT): A comparison of treatment outcomes with Cerrobend vs. MLC SFGRT. *Internat J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(5):1642-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.01.065>
20. Snider JW, Molitoris J, Shyu S, Diwanji T, Rice S, Kowalski E, *et al.* Spatially fractionated radiotherapy (GRID) prior to standard neoadjuvant conventionally fractionated radiotherapy for bulky, high-risk soft tissue and osteosarcomas: Feasibility, safety, and promising pathologic response rates. *Radiat Res.* 2020;194(6):707-14. <https://doi.org/10.1667/RADE-20-00100.1>
21. Mohiuddin M, Memon M, Nobah A, Elsebaie M, Suhaibani A, Pant R, *et al.* Locally advanced high-grade extremity soft tissue sarcoma: Response with novel approach to neoadjuvant chemoradiation using induction spatially fractionated GRID radiotherapy (SFGRT). *J Clin Oncol.* 2014;32(15):10575-10575. https://doi.org/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.10575
22. Coleman CN, Ahmed MM. Implementation of new biology-based radiation therapy technology: when is it ready so "perfect makes practice?". *Internat J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;105(5):934-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.08.013>
23. Ferini G, Valenti V, Tripoli A, Illari SI, Molino L, Parisi S, *et al.* Lattice or oxygen-guided radiotherapy: What if they converge? possible future directions in the era of immunotherapy. *Cancers (Basel).* 2021;13(13):3290. <https://doi.org/10.3390/cancers13133290>

REPORTE DE CASOS

Modelo para la estimación de la incidencia de cáncer a escala departamental en Colombia, 2012-2016

Model for estimating cancer incidence at the departmental level in Colombia, 2012-2016

Ricardo Cendales^{1,2}, Constanza Pardo¹

¹ Grupo de Vigilancia Epidemiológica del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

² Centro de Control de Cáncer, Bogotá, D. C., Colombia.

Fecha de sometimiento: 08/03/2022
Fecha de aceptación: 01/08/2022
Disponible en internet: 29/06/2023

Resumen

Objetivo: Describir los resultados de la validación del modelo usado para la estimación de incidencia de cáncer a escala departamental en Colombia para el periodo 2012-2016.

Métodos: Se utilizó un modelo de regresión lineal generalizado para cada localización tumoral. El modelo de estimación incluyó veinticuatro localizaciones en veintinueve regiones de Colombia, discriminadas por sexo. Se realizaron ajustes de calidad a la información de mortalidad por cáncer. Se utilizó la información de cuatro registros poblacionales de cáncer (RPC). Se validaron siete modelos distintos.

Resultados: Las mejores estimaciones de los casos incidentes resultaron de combinar todos los modelos y de seleccionar para cada localización las estimaciones del modelo que causan menor suma de errores al cuadrado (SEC). La información de los cuatro RPC ofrece una mejor representación de la diversidad en los perfiles de riesgo para incidencia de cáncer propios de cada región.

Conclusiones: Se comprobó que el método empleado para la estimación de casos incidentes de cáncer es reproducible y genera modelos estadísticos convergentes. Se consideró el impacto de las fuentes de información en los resultados finales de la estimación.

Palabras clave: neoplasias, Colombia, incidencia, estimaciones

Citación:

Cendales R, Pardo C. Modelo para la estimación de la incidencia de cáncer a escala departamental en Colombia, 2012-2016. Rev Col Cancerol. 2023;27(2):215-31. <https://doi.org/10.35509/01239015.870>

Conflictos de interés:

Los autores declaramos que no tenemos conflictos de interés para este estudio

Correspondencia:

Elda Constanza Pardo-Ramos

Grupo de Vigilancia Epidemiológica del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

Correo electrónico: cpardo@cancer.gov.co

Abstract

Objective. To describe the results of validating the model used to estimate cancer incidence in Colombia at the departmental level for 2012-2016.

Methods. A generalized linear regression model was used for each tumor location. The estimation model included twenty-four tumor locations in twenty-nine regions of Colombia, discriminated by sex. Quality adjustments were made to cancer mortality data. Information from four population-based cancer registries (PCRs) was examined, and seven different models were validated.

Results. The best estimates of incident cases resulted from combining all models and selecting for each location the model estimates that cause the lowest sum of squared errors (SSE). The information from the four PCRs provides a better representation of diversity in risk profiles for cancer incidence specific to each region.

Conclusions. The method used to estimate cancer incident cases is reproducible and generates convergent statistical models. The impact of information sources on the final estimation results was also considered.

Key words. Neoplasms, Colombia, incidence, estimates

Introducción

El análisis de la carga de enfermedad por cáncer tiene alta relevancia para la planeación de la oferta de servicios de prevención, diagnóstico y tratamiento (1). El cáncer es un problema de salud pública que adquiere cada vez mayor importancia en Colombia, como consecuencia de los cambios de un país en transición demográfica y en los hábitos propios del desarrollo que exponen a la población a un mayor riesgo de desarrollar esta enfermedad. Entre estos factores de riesgo se enumeran una población mayor de 65 años que pasó de ser un 6,30% en 2005 a un 9,10% en 2018 (2), con un índice de envejecimiento que pasó de 10,94 en 1980 a 40,43 en 2018 (3); un 77,10% de la población viviendo en zonas urbanas (2); un aumento de adultos entre 18 y 64 años con obesidad y sobrepeso que pasó de un 45,90% en 2005 a un 56,50% en 2015 (4), y niveles crecientes de sedentarismo con apenas un 51,30% de los adultos entre 18 y 64 años que cumple las recomendaciones de actividad física diaria para 2015 (4).

En Colombia, la incidencia de cáncer se documenta en las regiones que cuentan con registros poblacionales de cáncer (RPC), pero no existe un registro nacional de incidencia de cáncer, de tal manera que la incidencia en las áreas que no cuentan con RPC y la incidencia nacional de cáncer deben ser estimadas. En Colombia se calculan las cifras de incidencia y prevalencia de esta enfermedad replicando los métodos empleados por la *International Agency for Research on Cancer (IARC)* para países que no cuentan con registros nacionales de cáncer, pero que sí tienen registros de cáncer de buena calidad en áreas geográficas más pequeñas y disponen de un registro de mortalidad de buena calidad. En los métodos empleados por la IARC se calcula la razón entre la incidencia y la mortalidad por cáncer en las áreas en las que hay RPC y luego se calcula cuál podría ser la incidencia de cáncer en las regiones en las que se conoce la mortalidad, pero no se conoce la incidencia. Esto se hace con base en las cifras observadas de la razón incidencia-mortalidad mediante un modelo lineal generalizado (5).

La primera estimación de incidencia de cáncer en Colombia a escala departamental se hizo para el

periodo 1995-1999 con asistencia de la IARC (6); en el segundo ejercicio, para el periodo 2002-2006, las estimaciones departamentales se hicieron localmente sin asistencia de la IARC (7); en el tercer ejercicio, para el periodo 2007-2011, las estimaciones de incidencia se hicieron localmente y se completaron con cifras de prevalencia y tasas específicas de incidencia y mortalidad según departamento, sexo y grandes grupos de edad (8,9). El modelo empleado para la estimación de incidencia en el periodo 2012-2016 tiene cambios que mejoran su potencial de estimación. Este artículo presenta la validación de los resultados con el fin de seleccionar el mejor modelo para la estimación de incidencia de cáncer en Colombia durante el periodo 2012-2016

Materiales y métodos

Se hicieron estimaciones de cáncer discriminadas según sexo, para 24 localizaciones tumorales en 29 regiones de Colombia (28 departamentos y una región que agrupa los departamentos de Amazonas, Guainía, Guaviare, Vaupés y Vichada). No se pudo obtener convergencia para el modelo que estima tumores malignos de vesícula biliar, por lo que no se hicieron cálculos de incidencia para esta localización. Al igual que en ediciones previas, las muertes por cáncer de personas que no residen en Colombia de manera habitual se excluyeron de todos los análisis. Debido a las diferencias que tienen los RPC en la forma en la que se registran los tumores de piel de tipo no melanoma se decidió excluir la información de esta localización tanto de las cifras de incidencia como de mortalidad, de tal manera que los resultados se presentan para todos los tumores excepto los de piel de tipo no melanoma.

La información de incidencia de las áreas geográficas correspondientes a los RPC para el periodo 2008-2012 se obtuvo a partir de los datos publicados en el libro *C15-XI* que, aunque no incluye todos los RPC en Colombia, sí incluye a los que cumplen los estándares de calidad requeridos para ser publicados y que están disponibles en la decimoprimer edición del libro *Cancer incidence in five continents (C15-XI)* (10). Estos RPC corresponden al Registro Poblacional de Cáncer de Cali (RPCC), el Registro Poblacional de Cáncer del área metropolitana de Bucaramanga (RPCB),

el Registro Poblacional de Cáncer de Manizales (RPCM) y el Registro Poblacional de Cáncer de Pasto (RPCP). La información de mortalidad se obtuvo a partir de las bases de datos oficiales de mortalidad del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) para el periodo 2008-2016. La información de población para el mismo periodo, tanto para los departamentos como para las áreas de los RPC, se obtuvo a partir de las proyecciones y retroproyecciones de población nacional, departamental y municipal por sexo y edad 2005-2017 calculadas con base en los resultados del Censo Nacional de Población y Vivienda 2018 (CNVP-2018) ([11,12](#)).

Ajustes de calidad

Se excluyeron las muertes que no tenían información de sexo o edad y las que habían sido certificadas por personas diferentes a un médico. No se redistribuyeron las muertes por causas mal definidas, ni los casos o las muertes por cáncer de sitios mal definidos. De acuerdo con el análisis de calidad de la mortalidad que se ejecutó como parte de este estudio y que está próximo a ser publicado, el 0,1% de las muertes no tenía información de edad o sexo, el 0,2% de las muertes no fueron certificadas por un médico, las muertes por causa mal definida fueron de 1,7% y las muertes por cáncer de sitio mal definido fueron de 0,9%, por lo que el impacto que tiene la corrección de estos errores en la certificación respecto a las estimaciones de incidencia es mínimo. En casos sin información acerca del departamento de residencia del fallecido se asumió que la residencia corresponde al mismo departamento donde ocurrió la defunción. Esta asunción no se aplicó a las ciudades en las que se ubican los RPC debido a los errores que se podrían generar al corregir esta información en áreas geográficas pequeñas. Se redistribuyeron las muertes por cáncer de útero de sitio no especificado entre las muertes por cáncer de útero de sitio especificado, tal como lo recomienda la metodología estándar ([13](#)). Dado que para 2018

se cuenta con un aproximado del subregistro de la mortalidad con la información derivada del CNPV-2018, con la pregunta que indaga sobre si se expidió certificado de defunción para las defunciones declaradas por los hogares censados, se decidió hacer una corrección por subregistro basada en el análisis del archivo de fallecidos del CNPV-2018 disponible en el Archivo Nacional de Datos ([14](#)). La información del subregistro de mortalidad se generó de manera específica para cada departamento y grupo de edad ([tabla 1](#)). En consideración a que el subregistro de la mortalidad es mayor en el grupo de menores de 5 años y que en este grupo hay muy pocas muertes por cáncer, las muertes por cáncer para el grupo de 0 a 14 años se corrigieron por el subregistro del grupo de edad de 5 a 14 años. El detalle del subregistro por sexo y grupos de edad se puede encontrar de manera más detallada en el artículo sobre el análisis del subregistro de la mortalidad que se ejecutó como parte de este estudio ([15](#)).

Se calculó la razón incidencia-mortalidad en números absolutos para el periodo 2012-2016 usando las agrupaciones tradicionales según la localización tumoral, de acuerdo con la décima edición de la *Clasificación Internacional de Enfermedades* ([16](#)), así: labios, cavidad oral y faringe (C00-C14), esófago (C15), estómago (C16), colon, recto y ano (C18-21), hígado (C22), páncreas (C25), laringe (C32), tráquea, bronquios y pulmón (C33-34), melanoma (C43), mama de la mujer (C50), cuello uterino (C53), cuerpo uterino (C54), ovario y otros anexos (C56,C570-C574), otros órganos genitales femeninos (C51-C52, C58), próstata (C61), testículo (C62), riñón (C64-C66,C68), vejiga (C67), encéfalo y otros tumores del sistema nervioso (C70-C72), tiroides (C73), linfoma Hodgkin (C81), linfoma no Hodgkin (C82-C86, C96), leucemia (C91-C95). La categoría de todos los tumores, excepto piel de tipo no melanoma (C00-C96, excepto C44), fue la resultante de la sumatoria de cada una de las localizaciones y de la categoría residuo de tumores de otras localizaciones y de sitios mal definidos de acuerdo con metodologías estándar ([17,18](#)).

Tabla 1. Subregistro de la mortalidad general según unidad geográfica y grupo de edad de acuerdo con análisis de la base de datos de fallecimientos del CNPV-2018

Unidad geográfica	Grupos de edad (años) y porcentaje						Subregistro departamental (%)
	0 a 4	5 a 14	15 a 44	45 a 54	55 a 64	65 y más	
Antioquia	45,7	21,3	12,0	9,4	6,9	5,8	9,4
Atlántico	30,1	18,8	8,3	5,5	4,4	3,6	5,9
Bogotá	37,7	0,22	6,7	4,7	3,5	2,6	5,3
Bolívar	44,9	28,3	14,9	13,0	12,0	12,1	15,1
Boyacá	42,3	16,4	7,6	7,3	6,5	4,6	7,2
Caldas	43,6	14,0	11,2	6,3	5,6	6,0	8,0
Manizales	39,1	8,3	9,2	3,5	4,5	2,8	4,8
Caquetá	54,4	12,5	14,2	10,6	13,1	11,6	15,0
Cauca	42,4	20,7	13,9	11,4	11,8	10,0	13,6
Cesar	39,0	20,0	11,1	8,8	9,5	9,0	11,8
Córdoba	40,9	19,3	12,2	11,9	9,9	10,0	12,6
Cundinamarca	38,9	14,7	7,7	6,0	4,8	4,8	7,2
Chocó	71,4	51,2	30,0	18,9	24,3	21,7	34,1
Huila	39,5	13,1	9,0	8,1	7,8	6,4	8,7
Guajira	88,2	74,6	61,7	61,9	56,4	42,1	61,4
Magdalena	48,6	13,4	13,0	11,8	9,5	9,2	12,4
Meta	50,6	39,6	12,4	10,7	8,3	6,1	11,4
Nariño	54,8	24,1	22,2	16,6	16,1	10,6	16,7
Pasto	76,1	0,0	8,6	5,7	7,9	3,9	11,0
Norte de Santander	33,9	31,1	14,8	12,0	9,3	9,0	11,6
Quindío	31,3	12,9	6,6	8,5	7,7	5,8	7,4
Risaralda	43,5	18,6	10,3	4,3	6,8	4,9	7,6
Santander	41,9	12,6	8,5	7,5	6,3	5,1	7,2
Bucaramanga*	40,7	15,6	7,8	3,4	4,7	3,9	5,7
Sucre	36,4	34,0	16,0	13,9	13,1	10,9	14,1
Tolima	50,1	36,2	11,7	11,4	9,2	8,0	11,7
Valle	37,5	16,1	6,9	5,9	4,8	3,8	6,1
Cali	35,0	14,3	6,7	4,3	4,6	2,9	5,0
Arauca	64,6	16,7	12,5	7,6	8,9	8,4	13,4
Casanare	30,7	11,8	7,7	12,3	8,6	7,9	10,6
Putumayo	48,4	19,6	15,9	13,8	15,2	9,4	16,3
San Andrés y Providencia	52,9	0,0	15,6	13,3	5,3	5,1	14,0
Grupo Amazonas	71,6	62,2	43,8	31,5	30,8	30,4	43,1
Subregistro nacional por grupos de edad (%)	48,2	25,4	13,4	10,5	8,8	6,9	11,1

Unidad geográfica: ciudades y departamentos; CNPV-2018: Censo Nacional de Población y Vivienda 2018.

*Bucaramanga corresponde al área metropolitana conformada por Bucaramanga, Girón, Piedecuesta y Floridablanca.

Para Manizales, Pasto, Bucaramanga y Cali se presentan los resultados de la cabecera municipal que corresponde al área de influencia de los registros poblacionales en estas ciudades

Modelo para la estimación de casos incidentes

Se empleó un modelo lineal generalizado, específico para cada localización tumoral para el periodo 2012-2016, que asumió que el número de casos de cáncer sigue una distribución de Poisson y utiliza una transformación logarítmica como función de enlace. El modelo consideró como variables independientes el sexo y el grupo de edad (0 a 14, 15 a 44, 45 a 54, 55 a 64 y 65 o más años), además de la mortalidad como variable *offset*. Dentro de las variables independientes del modelo también se incluyó un término de interacción entre el sexo y la edad, con el fin de mejorar la estimación. El modelo resultante, denotado de manera simplificada, es el siguiente:

$$\text{Ln}(\text{Casos de cáncer}) = \text{Ln}(\text{Muertes por cáncer}) + B_0 + B_1 \text{Sexo} + B_2(\text{Grupos de edad}) + B_3(\text{Sexo} * \text{Grupos de edad})$$

Este modelo supone que la razón incidencia-mortalidad es un valor constante que se relaciona a través de la supervivencia (19). En ausencia de cifras departamentales de supervivencia, se asume que la supervivencia para cada localización tumoral es similar en todas las regiones y que la razón incidencia-mortalidad obtenida a partir de cada uno de los modelos es válida para hacer la estimación en todos los departamentos. El modelo también asumió que las razones incidencia-mortalidad son constantes en los últimos cinco años. Dado que no se ha introducido tamización recientemente para ninguna localización tumoral, Globocan 2018 no tuvo las consideraciones previas que se hicieron en Globocan 2012 con respecto a los cánceres de próstata y mama (20). Las estimaciones nacionales para cada localización fueron las resultantes de la sumatoria de casos estimados en cada departamento.

Validación de los modelos

Se comparó el número de casos observados en cada RPC con el estimado a partir de siete modelos diferentes en los que los datos del registro o registros no incluidos como predictores se supusieron desconocidos, y se hizo la estimación a partir de los registros restantes. Para evaluar la validez estadística de cada modelo se calculó la diferencia entre el número de casos estimados por cada modelo y el número de casos registrados; con base en estas diferencias se calculó la suma de errores al cuadrado (SEC) que se usó como criterio para la validación de los modelos.

El primer modelo hizo la estimación de casos incidentes a partir de la información del RPCC; el segundo, a partir del RPCC y el RPCB; el tercero, a partir del RPCC y el RPCP; el cuarto, a partir del RPCC y el RPCM; el quinto, a partir del RPCC, el RPCP, el RPCM y el

RPCB; el sexto, a partir del RPCC, el RPCP, el RPCM y el RPCB con datos no ponderados, y el séptimo se hizo seleccionando diferentes combinaciones de modelos de tal manera que la SEC para cada localización fuese la más baja entre los seis modelos previos. Cada uno de los primeros cinco modelos se ponderó con base en la raíz cuadrada de la población de cada registro; el sexto modelo no hace esta ponderación. Los datos del séptimo modelo que generó menos SEC pueden provenir tanto de un modelo ponderado como de uno no ponderado. No se evaluó la bondad de ajuste debido a que todos los modelos estaban saturados.

Se realizó una comparación en términos absolutos y porcentuales de casos estimados versus observados con el modelo definitivo para cada registro. Con fines descriptivos se comparó el número total de casos estimados según localización tumoral con las estimaciones hechas para Colombia de acuerdo con Globocan 2018 (21). El análisis se hizo con el paquete SPSS versión 20.0.

Resultados

En general, los errores de estimación, medidos por la SEC, resultaron ser mayores para las mujeres que para los hombres; los modelos con menos errores de estimación tanto para los hombres como para las mujeres fueron los elaborados a partir de la información combinada de los RPC de Pasto, Cali, Bucaramanga y Manizales y de la información combinada de los RPC de Cali y Bucaramanga (tabla 2). Al incluir en este ejercicio de estimación la posibilidad de seleccionar el modelo que menos SEC generara para cada localización, se logró una mayor disminución de SEC. Tanto en hombres como en mujeres, la menor SEC se logró con el séptimo modelo, que es el que logra menores errores de estimación (tabla 2). Se concluye que las mejores

estimaciones de los casos incidentes son resultado de combinar todos los modelos y seleccionar para cada localización las estimaciones del modelo que causan menor SEC. Las estimaciones así obtenidas son las que se van a utilizar y sobre las cuales se hacen los análisis ulteriores.

Al examinar los errores de estimación discriminados según localización para el sexo masculino, se hace evidente que además del resto de tumores, excepto piel, tres localizaciones explican de manera importante estos errores en el análisis global: próstata, pulmón y estómago ([tabla 2](#)). Al examinar los errores discriminados según localización para el sexo femenino, se verifica que además del resto de tumores, excepto piel, el cáncer de tiroides es la localización que más ocasiona errores de estimación, seguida de mama y cuerpo del útero ([tabla 2](#)).

Las localizaciones en las que mayores diferencias se encuentran entre casos estimados y observados son en hombres, tiroides (-26,50%), linfoma Hodgkin (-6,80%) y páncreas (10,20%) ([tabla 3](#)) y en mujeres, tiroides (-23,5%), linfoma Hodgkin (-23,40%) y otros órganos genitales femeninos (-23,20%) ([tabla 3](#)). Cabe destacar que tanto para hombres como para mujeres todas las demás localizaciones tienen diferencias entre casos estimados y observados que no superan el 10,00% en valores absolutos, lo cual demuestra la buena estimación bajo la metodología seleccionada. En términos globales, las diferencias entre casos estimados y observados para todas las localizaciones, excepto piel, tanto para hombres (17 277 vs. 16 911; 2,20%) como para mujeres (21 245 vs. 21 240; 0,02%) fueron discretas ([tabla 3](#)).

Al analizar los errores de estimación para cada registro según sexo se pueden identificar algunas situaciones particulares que vale la pena destacar. En hombres, en Bucaramanga la incidencia de cáncer de estómago resulta menor que la estimada, al igual que la de pulmón; en Pasto, la incidencia de cáncer de próstata resulta menor que la estimada; en Manizales, la incidencia de cáncer de próstata resulta mayor que la estimada, y en Cali, la incidencia de tumores de labios, cavidad oral y faringe resulta mayor que la estimada al igual que la de estómago y pulmón ([tabla 4](#)). En mujeres, en Bucaramanga, la incidencia de cáncer de mama resulta mayor que la estimada, mientras que la incidencia de tiroides resulta menor; en Pasto,

la incidencia de cáncer de mama resulta menor que la estimada al igual que la del cuello uterino y colon, recto y ano, mientras que la incidencia de tiroides resulta mayor que la estimada; en Manizales se encuentran más casos registrados que estimados en cáncer de tiroides y menos casos registrados que estimados en tumores del cuerpo del útero; en Cali, los casos registrados de cáncer de tiroides superan ampliamente a los casos estimados ([tabla 4](#)).

El resultado de la corrección de la mortalidad por subregistro tuvo un incremento global de 9,0% en la incidencia por cáncer en hombres y de un 8,8% en mujeres. En términos de mortalidad, el resultado de la corrección por subregistro tuvo un incremento global de 8,4% en la mortalidad por cáncer en hombres y de un 8,0% en mujeres. Cuando se comparan las cifras anuales de incidencia para Colombia en el periodo 2012-2016, estimadas a partir del modelo con las cifras de incidencia estimadas por Globocan 2018, se encuentra que para los hombres el modelo estima un 20,1% menos de casos y para mujeres un 18,2% menos. Tanto en hombres como en mujeres, el modelo estima menos casos incidentes para todas las localizaciones en comparación con Globocan 2018 ([tabla 5](#)).

La mortalidad anual promedio registrada en hombres para el periodo 2012-2016 fue un 22,0% menor que la estimada por Globocan 2018 (18 389 vs. 22 434 muertes) y si se usan los datos corregidos por subregistro la mortalidad resulta ser un 12,5% menor que la estimada por Globocan (19 943 vs. 22 434 muertes). Para mujeres, esta diferencia fue de un 21,0% (19 053 vs. 23 128 muertes) y si se usan los datos corregidos por subregistro la mortalidad resulta ser un 12,4% menor que la estimada por Globocan (20 585 vs. 23 128 muertes). Algunas localizaciones tuvieron diferencias muy importantes entre la mortalidad registrada y la estimada por Globocan 2018. En hombres, llaman la atención las grandes diferencias en la mortalidad por colon, recto y ano, hígado, páncreas, melanoma, testículo, tiroides y linfoma no Hodgkin; en mujeres, llaman la atención colon, recto y ano, páncreas, melanoma, mama, ovario, tiroides y linfomas. En consecuencia, las estimaciones para incidencia también mostraron grandes variaciones en estas localizaciones ([tabla 5](#)).

Discusión

El modelo usado para la estimación de incidencia de cáncer a escala departamental en Colombia generó modelos estadísticos convergentes y reproducibles. Este método resulta superior a los que asumen una distribución normal en la variable dependiente (22). Este es el tercer ejercicio de estimación de incidencia de cáncer en Colombia por departamentos y el segundo en el que se incorpora la información de cuatro RPC, lo cual refleja mejor la diversidad en los perfiles de riesgo para incidencia de cáncer propios de cada región; sin embargo, contar con información de un registro poblacional adicional en Colombia mejoraría las estimaciones y, de acuerdo con la IARC, al incrementar la cobertura de registros poblacionales en el país para pasar del 9,1% actual a un valor cercano al 14-15% podrían verse beneficios adicionales en la estrategia de control de cáncer en el país (23).

La decisión de excluir de las estimaciones los tumores de piel de tipo no melanoma es muy relevante, porque al hacerlo los errores en las estimaciones del grupo de resto de tumores disminuyen ostensiblemente. Esto resulta fácil de explicar si se compara la incidencia publicada en el C15-XI (11) de tumores de piel de tipo no melanoma para cada RPC, puesto que estos valores de casos registrados tan disímiles no se explican por las diferencias en el tamaño de la población, ni tampoco por diferencias en factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad (Pasto 283, Cali 34, Bucaramanga 330 y Manizales 79). Mediante comunicación verbal con los registros se confirmó que RPCP y RPCB registran los tumores de piel de tipo escamo y basocelular, mientras que RPCC y RPCM no lo hacen. Estas diferencias en el registro de los tumores de piel hacen que los modelos generen un SEC muy elevado para esta localización porque hay diferencias de fondo en los métodos de registro.

El análisis de casos estimados versus registrados para cada RPC sugiere que puede haber diferencias reales en la incidencia para algunas localizaciones entre los registros, pero para tumores que son susceptibles de tamización estas diferencias pueden ser ocasionadas por variaciones en las estrategias de tamización. El análisis de los datos sugiere que en Manizales la tamización de próstata y mama resulta mayor que en el resto de las ciudades y que quizás en Pasto los esfuerzos de tamización para cáncer de próstata y

mama son menores que en las otras ciudades. Este mismo análisis también sugiere que tanto en Cali como en Pasto podría haber un riesgo muy incrementado de cáncer de tiroides o podría haberse implementado alguna estrategia de detección diferente a la que se aplica en Manizales y Bucaramanga.

La estimación de incidencia depende de las cifras de mortalidad. En Colombia, de acuerdo con el análisis de calidad de certificación de la mortalidad que se elaboró para el periodo 1997-2016 y cuyo reporte aún no ha sido publicado, la calidad del sistema de registro de estadísticas vitales para las defunciones ha venido mejorando, puesto que la calidad de certificación para la mortalidad general en Colombia pasó de un 85,5% en 1997 a un 95,2% en 2016. La cobertura del sistema de registro de defunciones en Colombia varía de acuerdo con la fuente y el método de estimación de subregistro; la edición de Globocan 2018, a diferencia de ediciones previas y con el objetivo de mejorar la comparabilidad entre países, hizo corrección por subregistro de acuerdo con información de la Organización Mundial de la Salud para el 2017 (24); según este documento, la cobertura de la mortalidad en Colombia era de 83,0% para el 2017 y fue este el factor que se empleó para la corrección. La corrección resultó en un incremento global de 20,40% en la mortalidad.

Las diferencias encontradas entre las estimaciones realizadas para Colombia periodo 2012-2016 frente a Globocan 2018 (21) responden a los métodos usados por la IARC para las estimaciones de mortalidad y de incidencia y a las fuentes de información disponibles. En relación con la mortalidad, en Globocan 2018 se estimó a partir de lo que se define metodológicamente como método 1 en el que las tasas de mortalidad observadas durante el periodo 2001-2013 fueron proyectadas para 2018 usando modelos de predicción de corto plazo. La corrección descrita aplicada llevó a que la mortalidad por cáncer estimada fuera mayor en hombres (22%) y en mujeres (21%), con respecto a la mortalidad registrada por el DANE para Colombia para el periodo 2012-2016, información insumo para la estimación local de cifras de incidencia.

Otras diferencias por resaltar son, por una parte, la sobreestimación de la mortalidad para algunas localizaciones en particular, como colon, recto y ano, hígado, páncreas, melanoma, mama, ovario testículo, tiroides y linfomas, debido a que no se

explica por las correcciones descritas por calidad (cobertura, signos, síntomas y afecciones mal definidas y cáncer de sitios mal definidos) que sumarían cerca de un 27%. Por otra parte, otras localizaciones en las que se esperaba que las diferencias fueran al menos de esta magnitud de 27% demostraron cifras bastante inferiores, lo que puede sugerir una subestimación de la mortalidad. Al estimarse valores más altos de mortalidad y aplicarlos en la razón incidencia-mortalidad, se generan, en consecuencia, mayores cifras de incidencia en el modelo.

En cuanto a la incidencia, en Globocan 2018, mediante lo que se denominó el método 3, se estimó a partir de la mortalidad usando las razones de incidencia-mortalidad observadas en los cuatro RPC de Colombia, las cuales se aplican a la población estimada de Colombia para 2018. Dado que para ese momento no se contaba aún con los resultados del CNVP-2018, la población que usó correspondió a proyecciones del censo de 2005. Sin embargo, no considerar estos cambios ocurridos en la estructura poblacional de Colombia, particularmente en la población mayor de 65 años, pudo llevar también a diferencias en las estimaciones de incidencia.

Otro factor que puede influir en la estimación de incidencia son los RPC que se incluyan. Es así que, para Colombia, Globocan 2018 usó exclusivamente la información de los 4 RPC locales, con la excepción de las estimaciones para cáncer de próstata, sarcoma de Kaposi, tumores de piel de tipo no melanoma y tumores infantiles, localizaciones para las que se empleó información complementaria de siete registros adicionales de Ecuador y Perú. Quizás por esta razón las estimaciones difieran para cáncer de próstata y resulten más elevadas.

Las estimaciones de incidencia locales y las realizadas por la IARC se deben considerar complementarias y unas validan a las otras; sin embargo, una de las ventajas de las estimaciones del modelo local se definen en una mejor calidad en las fuentes de información de población, tanto de información de mortalidad como de la fuente seleccionada para hacer corrección por subregistro de la mortalidad de manera específica para cada departamento, sexo y grupo de edad, lo cual puede hacer que las estimaciones de mortalidad y, por consiguiente, de incidencia, sean más cercanas a la realidad. Otra de las ventajas es tener los RPC que cumplen indicadores de calidad a escala mundial,

ubicados en zonas geográficamente diferentes del país, lo que permite hacer estimaciones específicas por departamentos, que son de gran importancia y utilidad para el control del cáncer; además, donde seleccionar el “mejor modelo” se convierte en insumo de información, particularmente en departamentos menos poblados que pueden coincidir con menor cobertura y calidad de los datos de mortalidad.

Una limitación por considerar es la actualización de Globocan al 2020, cuando ya se habían realizado las estimaciones y por tanto la información de Globocan 2018 ya no está disponible para consulta. Sin embargo, la disponibilidad de la información comparable se encuentra en la [tabla 5](#) y en las tablas IV y V de la publicación de “Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia, 2012-2016” ([25](#)).

El impacto de la corrección del subregistro de mortalidad causa grandes diferencias entre los datos de mortalidad producidos por las dos fuentes. Al respecto, se ha elaborado un análisis sobre el impacto de la corrección del subregistro de la mortalidad en un artículo independiente que considera varios escenarios de corrección de subregistro de la mortalidad, con uno de esos escenarios haciendo uso de los datos de subregistro específicos por departamento, grupo de edad y sexo derivados de la pregunta del CNPV-2018 que indaga sobre la certificación de las defunciones declaradas por los jefes de los hogares censados ([26](#)).

En el futuro, puede que los datos de la cuenta de alto costo sean una tercera fuente de información que genere datos relevantes para el país. Por ahora, las cifras registradas de cáncer en Colombia mediante este sistema (39545 casos de cáncer combinando, cáncer *in situ* e invasor durante 2021) ([27](#)), distan mucho de las estimaciones locales, de las estimaciones internacionales hechas por Globocan y no se acercan a la mortalidad registrada, por lo que los datos derivados de la cuenta de alto costo deben tomarse aún con cautela. Finalmente, resaltar que este trabajo fue posible gracias a la disponibilidad de la mortalidad y población nacional y a la información de los RPC de Colombia, estimaciones que sirven de base para uso local en el desarrollo de estrategias que reduzcan la carga de cáncer en el país.

Tabla 2. Suma de errores al cuadrado (SEC) discriminados según localización y sexo, 2008-2012

Localización	CIE 10	SEC RPCC	SEC RPCC, RPCB	SEC RPCC, RPCP	SEC RPCC, RPCM	SEC RPCC, RPCM, RPCB, RPCP	SEC RPCC, RPCM, RPCB, RPCP no ponderado	SEC menor SEC para cada localización
Hombres								
Labios, cavidad oral y faringe	C00-C014	5.918	3.084	5.288	5.410	3.039	3.086	3.039
Esófago	C15	272	173	212	270	169	176	169
Estómago	C16	6.454	4.740	5.849	5.469	4.877	5.539	4.740
Colon, recto y ano	C18-C21	1.383	1.022	1.401	1.184	1.036	1.181	1.022
Hígado	C22	530	450	514	467	483	610	450
Páncreas	C25	950	806	914	827	861	1.064	806
Laringe	C32	701	488	669	737	490	498	488
Tráquea, bronquios y pulmón	C33-C34	7.405	5.861	7.197	6.258	6.137	7.325	5.861
Melanoma	C43	615	429	598	611	416	416	416
Próstata	C61	15.361	14.739	14.569	17.226	14.237	14.549	14.237
Testículo	C62	4.459	2.356	2.953	2.950	1.989	2.063	1.989
Riñón	C64-C66, C68	611	527	585	482	491	568	482
Vejiga	C67	510	575	518	525	508	517	508
Encéfalo y otros del SNC	C70-C72	633	516	658	500	493	548	493
Tiroides	C73	1.475	886	1.325	1.324	776	768	768
Linfoma Hodgkin	C81	652	726	452	638	508	467	452
Linfoma no Hodgkin	C82-C86, C96	2.109	1.684	2.017	2.056	1.733	1.969	1.684
Leucemia	C91-C95	726	580	671	674	581	643	580
Resto excepto piel	Resto excepto piel	21.234	17.242	22.103	17.916	17.443	19.282	17.242
Todos excepto piel	Todos excepto piel	71.997	56.883	68.494	65.523	56.265	61.271	55.424
Mujeres								
Labios, cavidad oral y faringe	C00-C014	734	561	637	684	570	659	561
Esófago	C15	146	97	126	99	88	96	88
Estómago	C16	2.925	2.132	2.568	2.523	2.212	2.711	2.132
Colon, recto y ano	C18-C21	2.586	2.230	2.253	2.346	2.348	3.094	2.230
Hígado	C22	522	470	528	466	502	628	466
Páncreas	C25	1.170	1.041	1.170	1.046	1.083	1.262	1.041
Laringe	C32	173	92	173	144	91	91	91
Tráquea, bronquios y pulmón	C33-C34	1.749	1.576	1.704	1.636	1.634	2.063	1.576
Melanoma	C43	1.355	940	952	1.378	826	827	826
Mama de la mujer	C50	11.389	11.940	12.178	11.351	11.168	11.787	11.168
Cuello del útero	C53	2.647	2.486	2.724	2.528	2.453	2.621	2.453
Cuerpo del útero	C54	3.086	3.546	3.232	2.778	2.869	2.754	2.754
Ovario y otros anexos	C56, C570-C574	1.368	1.280	1.275	1.265	1.235	1.442	1.235
Otros órganos genitales femeninos	C51-C52, C58	58	59	55	58	57	68	55
Riñón	C64-C66, C68	643	449	636	547	456	509	449
Vejiga	C67	476	527	361	510	377	339	339
Encéfalo y otros del SNC	C70-C72	788	708	771	719	704	831	704
Tiroides	C73	93.547	26.423	96.113	93.826	27.505	26.159	26.159
Linfoma Hodgkin	C81	515	264	476	415	227	215	215
Linfoma no Hodgkin	C82-C86, C96	3.169	2.580	2.850	2.751	2.702	3.308	2.580
Leucemia	C91-C95	545	523	559	519	518	647	518
Resto excepto piel	Resto excepto piel	62.812	47.624	60.549	54.219	48.897	55.013	47.624
Todos excepto piel	Todos excepto piel	192.404	107.549	191.891	181.809	108.522	117.120	105.266

SEC: suma de errores al cuadrado; RPCC: Registro Poblacional de Cáncer de Cali; RPCB: Registro Poblacional de Cáncer de Bucaramanga; RPCM: Registro Poblacional de Cáncer de Manizales; RPCP: Registro Poblacional de Cáncer de Pasto; SNC: sistema nervioso central. Se han señalado en negrita los modelos que generaron menor SEC para cada localización.

Tabla 3. Casos registrados versus casos estimados por siete modelos en las cuatro ciudades en las que existen RPC, ambos sexos, 2008-2012

Localización	Casos estimados RPCC	Casos estimados RPCC, RPCB	Casos estimados RPCC, RPCP	Casos estimados RPCC, RPCM	Casos estimados RPCC, RPCP, RPCM, RPCB ponderado	Casos estimados RPCC, RPCP, RPCM, RPCB no ponderado	Casos estimados según menor SEC	Casos registrados
Hombres								
Labios, cavidad oral y faringe	571 (33,7%)	460 (7,7%)	555 (30%)	559 (30,8%)	449 (5,2%)	419 (-1,9%)	449 (5,2%)	427
Esófago	207 (14,2%)	185 (1,9%)	196 (8,4%)	206 (13,6%)	180 (-0,6%)	173 (-4,4%)	180 (-0,6%)	181
Estómago	2.088 (8,5%)	1985 (3,2%)	2.068 (7,5%)	2.055 (6,8%)	1.962 (2%)	1.924 (0%)	1.985 (3,2%)	1.924
Colon, recto y ano	1.544 (4,2%)	1.516 (2,4%)	1.535 (3,7%)	1.526 (3,1%)	1.500 (1,3%)	1.480 (-0,1%)	1.516 (2,4%)	1.481
Hígado	427 (11,5%)	404 (5,6%)	426 (11,2%)	414 (8%)	396 (3,3%)	382 (-0,3%)	404 (5,6%)	383
Páncreas	391 (21,1%)	356 (10,2%)	387 (19,7%)	373 (15,5%)	343 (6,1%)	323 (0%)	356 (10,2%)	323
Laringe	344 (8,2%)	319 (0,3%)	344 (8,2%)	342 (7,4%)	318 (0,1%)	313 (-1,6%)	319 (0,3%)	318
Tráquea, bronquios y pulmón	1.247 (12,1%)	1.169 (5%)	1.243 (11,7%)	1.214 (9,1%)	1.148 (3,2%)	1.113 (0%)	1.169 (5%)	1.113
Melanoma	296 (11,7%)	263 (-0,7%)	299 (12,7%)	292 (10,2%)	265 (0,2%)	262 (-1,1%)	262 (-1,1%)	265
Próstata	4.668 (2,1%)	4.615 (0,9%)	4.611 (0,9%)	4.689 (2,6%)	4.596 (0,5%)	4.572 (0%)	4.596 (0,5%)	4.572
Testículo	413 (33,6%)	354 (14,7%)	376 (21,6%)	377 (22%)	324 (5%)	297 (-3,9%)	324 (5%)	309
Riñon	446 (11%)	427 (6,2%)	443 (10,2%)	420 (4,5%)	407 (1,2%)	386 (-4%)	420 (4,5%)	402
Vejiga	506 (-1,7%)	521 (1,1%)	488 (-5,2%)	513 (-0,4%)	509 (-1,2%)	503 (-2,3%)	509 (-1,2%)	515
Encéfalo y otros del SNC	509 (14,3%)	481 (8,1%)	510 (14,7%)	481 (8,1%)	464 (4,4%)	445 (0%)	464 (4,4%)	445
Tiroides	299 (-3,5%)	265 (-14,4%)	285 (-7,9%)	283 (-8,8%)	246 (-20,5%)	228 (-26,5%)	228 (-26,5%)	310
Linfoma Hodgkin	151 (-7,7%)	165 (0,7%)	136 (-16,8%)	143 (-12,8%)	146 (-11%)	138 (-15,9%)	136 (-16,8%)	164
Linfomas no Hodgkin	876 (13,1%)	796 (2,9%)	866 (11,9%)	865 (11,7%)	789 (1,9%)	766 (-1%)	796 (2,9%)	774
Leucemia	768 (7,7%)	735 (3,1%)	760 (6,6%)	760 (6,6%)	727 (2%)	713 (0%)	735 (3,1%)	713
Resto excepto piel	2.626 (14,6%)	2.426 (5,9%)	2.630 (14,7%)	2519 (9,9%)	2.376 (3,7%)	2.292 (0%)	2.426 (5,9%)	2.292
Todos excepto piel	18.377 (8,7%)	17.443 (3,1%)	18.159 (7,4%)	18.030 (6,6%)	17.147 (1,4%)	16.729 (-1,1%)	17.277 (2,2%)	16.911

(Continúa)

Localización	Casos estimados RPCC	Casos estimados RPCC, RPCB	Casos estimados RPCC, RPCP	Casos estimados RPCC, RPCM	Casos estimados RPCC, RPCP, RPCM, RPCB ponderado	Casos estimados RPCC, RPCP, RPCM, RPCB no ponderado	Casos estimados según menor SEC	Casos registrados
Mujeres								
Labios, cavidad oral y faringe	375 (11,7%)	346 (3%)	361 (7,6%)	370 (10,2%)	335 (-0,3%)	319 (-5,1%)	346 (3%)	336
Esófago	159 (19,4%)	148 (11%)	155 (16,8%)	148 (11,1%)	140 (5%)	132 (-0,8%)	140 (5%)	133
Estómago	1.524 (10,7%)	1.440 (4,6%)	1.498 (8,8%)	1.498 (8,8%)	1.413 (2,6%)	1.375 (-0,1%)	1.440 (4,6%)	1.377
Colon, recto y ano	2.025 (5,2%)	2.000 (3,8%)	1.994 (3,6%)	2.002 (3,9%)	1.963 (1,9%)	1.926 (0%)	2.000 (3,8%)	1.926
Hígado	367 (10,4%)	352 (5,9%)	368 (10,7%)	350 (5,5%)	341 (2,7%)	328 (-1,2%)	350 (5,5%)	332
Páncreas	453 (15,5%)	413 (5,3%)	450 (14,8%)	439 (11,9%)	404 (3,1%)	388 (-1%)	413 (5,3%)	392
Laringe	78 (33,8%)	61 (5,7%)	78 (33,7%)	73 (26,5%)	60 (3,5%)	56 (-3,4%)	60 (3,5%)	58
Tráquea, bronquios y pulmón	975 (6,6%)	943 (3,1%)	972 (6,2%)	958 (4,7%)	931 (1,7%)	913 (-0,2%)	943 (3,1%)	915
Melanoma	337 (8,4%)	306 (-1,5%)	320 (2,7%)	343 (10,4%)	305 (-2,1%)	301 (-3,2%)	305 (-2,1%)	311
Mama de la mujer	4.947 (-1,8%)	5.078 (0,8%)	4.909 (-2,6%)	4.951 (-1,7%)	5.040 (0%)	5.036 (0%)	5.040 (0%)	5.038
Cuello del útero	1.882 (0%)	1.892 (0,5%)	1.862 (-1%)	1.894 (0,6%)	1.885 (0,2%)	1.882 (0%)	1.885 (0,2%)	1.882
Cuerpo del útero	704 (4,7%)	731 (8,6%)	718 (6,7%)	637 (-5,4%)	680 (1%)	646 (-4%)	646 (-4%)	673
Ovario y otros anexos	954 (8,7%)	940 (7,2%)	940 (7,2%)	915 (4,3%)	904 (3,1%)	870 (-0,8%)	904 (3,1%)	877
Otros órganos genitales femeninos	154 (-20,1%)	159 (-17,6%)	148 (-23,2%)	153 (-20,9%)	153 (-20,8%)	147 (-23,8%)	148 (-23,2%)	193
Riñon	358 (13,7%)	329 (4,4%)	352 (11,9%)	347 (10,3%)	320 (1,5%)	305 (-3,2%)	329 (4,4%)	315
Vejiga	234 (10,5%)	227 (7%)	216 (1,9%)	238 (12,1%)	214 (1,2%)	207 (-2,4%)	207 (-2,4%)	212
Encéfalo y otros del SNC	501 (10,4%)	496 (9,3%)	498 (9,7%)	474 (4,4%)	474 (4,5%)	454 (0%)	474 (4,5%)	454
Tiroides	1.802 (3,1%)	1.372 (-21,5%)	1.785 (2,1%)	1.840 (5,3%)	1.381 (-21%)	1.338 (-23,5%)	1.338 (-23,5%)	1.748
Linfoma Hodgkin	147 (18,1%)	115 (-7,6%)	140 (12,9%)	132 (6,1%)	105 (-15,4%)	95 (-23,4%)	95 (-23,4%)	124
Linfomas no Hodgkin	876 (13,5%)	823 (6,5%)	852 (10,4%)	861 (11,5%)	800 (3,6%)	769 (-0,4%)	823 (6,5%)	772
Leucemia	704 (4,5%)	701 (4,1%)	697 (3,5%)	693 (2,9%)	687 (2%)	673 (0%)	687 (2%)	673
Resto excepto piel	3.031 (21,3%)	2.673 (6,9%)	3.001 (20,1%)	2.934 (17,4%)	2.620 (4,8%)	2.499 (0%)	2.673 (6,9%)	2.499
Todos excepto piel	22.586 (6,3%)	21.544 (1,4%)	22.314 (5,1%)	22.248 (4,7%)	21.154 (-0,4%)	20.659 (-2,7%)	21.245 (0%)	21.240

RPCC: Registro Poblacional de Cáncer de Cali; RPCB: Registro Poblacional de Cáncer de Bucaramanga; RPCM: Registro Poblacional de Cáncer de Manizales; RPCP: Registro Poblacional de Cáncer de Pasto; SNC: sistema nervioso central

Tabla 4. Casos registrados versus casos estimados por el modelo seleccionado en las cuatro ciudades en las que existen RPC, ambos sexos, 2008-2012

Localización	Bucaramanga			Pasto			Manizales			Cali		
	SEC (%)	Casos estimados	Casos registrados	SEC (%)	Casos estimados	Casos registrados	SEC (%)	Casos estimados	Casos registrados	SEC (%)	Casos estimados	Casos registrados
Hombres												
Labios, cavidad oral y faringe	8,3	183	117	1,0	20	11	0,2	25	22	10,3	221	277
Esófago	0,4	54	43	0,4	22	15	0,0	25	33	0,5	79	90
Estómago	13,1	495	425	0,9	259	247	3,2	241	212	11,8	989	1.040
Colon, recto y ano	1,7	381	362	5,0	89	79	1,1	183	163	1,5	863	877
Hígado	0,8	108	90	0,2	25	26	1,1	35	18	0,7	236	249
Páncreas	1,9	81	54	0,2	27	24	1,1	45	23	1,7	202	222
Laringe	1,1	80	64	0,6	7	12	0,6	43	41	1,0	189	201
Tráquea, bronquios y pulmón	14,6	312	252	0,3	61	59	7,5	142	105	13,1	654	697
Melanoma	0,9	79	59	0,4	21	28	0,5	28	28	1,0	135	150
Próstata	8,7	994	963	56,6	312	247	48,9	410	448	7,2	2.880	2.914
Testículo	1,8	91	75	6,0	56	41	2,1	58	41	7,6	120	152
Riñon	0,6	102	95	0,1	12	18	1,8	68	37	0,5	239	252
Vejiga	0,7	104	124	4,7	56	33	0,3	34	45	0,3	316	313
Encéfalo y otros del SNC	0,4	123	108	0,9	31	35	1,4	61	31	1,0	248	271
Tiroides	1,2	43	63	1,0	13	28	0,3	35	47	3,4	137	172
Linfoma Hodgkin	1,4	18	42	0,8	16	14	0,6	28	17	0,1	75	91
Linfomas no Hodgkin	4,3	195	135	0,6	84	84	1,8	76	70	3,8	442	485
Leucemia	1,6	203	178	0,3	62	54	0,3	59	52	1,5	411	429
Resto excepto piel	36,5	617	473	20,0	170	195	27,1	274	155	32,9	1.365	1.469
Todos excepto piel	100,0	4.263	3.722	100,0	1.343	1.250	100,0	1.870	1.588	100,0	9.800	10.351

(Continúa)

Localización	Bucaramanga			Pasto			Manizales			Cali		
	SEC (%)	Casos estimados	Casos registrados	SEC (%)	Casos estimados	Casos registrados	SEC (%)	Casos estimados	Casos registrados	SEC (%)	Casos estimados	Casos registrados
Mujeres												
Labios, cavidad oral y faringe	0,5	77	67	1,6	23	7	0,0	31	30	0,5	215	232
Esófago	0,0	34	29	0,0	13	11	0,3	30	22	0,1	63	71
Estómago	1,5	398	341	8,1	163	138	2,0	156	134	1,5	722	764
Colon, recto y ano	0,9	504	484	11,1	150	110	5,3	245	217	0,8	1.101	1.115
Hígado	0,3	79	66	0,2	29	32	1,7	35	13	0,2	208	221
Páncreas	1,0	87	60	0,3	41	41	1,1	51	35	1,0	233	256
Laringe	0,1	17	8	.	.	0	0,0	15	13	0,1	28	37
Tráquea, bronquios y pulmón	0,4	225	200	0,7	59	59	8,2	110	89	0,4	549	567
Melanoma	0,2	72	54	6,4	45	44	0,7	26	38	0,6	161	175
Mama de la mujer	11,8	1.159	1.278	23,2	377	313	8,6	491	489	6,4	3.013	2.958
Cuello del útero	1,7	407	417	11,6	238	211	1,4	205	222	1,8	1.035	1.032
Cuerpo del útero	1,0	154	206	2,4	18	43	12,2	159	80	1,0	315	344
Ovario y otros anexos	0,3	217	215	2,9	95	84	4,4	111	64	0,8	480	514
Otros órganos genitales femeninos	0,0	20	37	0,4	18	10	0,1	15	19	0,0	95	127
Riñon	0,5	88	66	0,3	15	17	0,3	30	20	0,4	196	212
Vejiga	0,2	48	46	2,4	32	19	0,1	18	27	0,1	109	120
Encéfalo y otros del SNC	0,2	121	123	0,3	49	46	2,8	52	18	0,6	252	267
Tiroides	25,7	606	451	15,8	82	139	10,8	221	285	32,2	430	873
Linfoma Hodgkin	0,1	39	30	0,1	7	12	0,2	10	19	0,4	39	63
Linfomas no Hodgkin	1,9	184	143	6,7	87	60	3,6	92	80	1,9	460	489
Leucemia	0,2	147	148	3,0	55	45	0,6	62	47	0,4	423	433
Resto excepto piel	51,2	727	464	2,6	236	226	35,6	291	201	49,0	1.419	1.608
Todos excepto piel	100,0	5.411	4.933	100,0	1.832	1.667	100,0	2.457	2.162	100,0	11.546	12.478

SEC: Suma de errores al cuadrado.

Tabla 5. Estimación anual de casos de cáncer incidentes y muertes anuales del modelo seleccionado para el periodo 2012-2016 en comparación con las cifras estimadas por Globocan para el 2018, según localización, ambos sexos

Localización	Incidencia Globocan 2018	Incidencia estimada modelo	Incidencia corregida subregistro	Diferencia corrección (%)	Diferencia incidencia corregida vs. Globocan 2018 (%)	Muertes Globocan 2018	Muertes registradas	Muertes corregidas subregistro	Diferencia corrección (%)	Diferencia mortalidad corregida vs. Globocan 2018 (%)
Hombres										
Labios, cavidad oral y faringe	1.267	813	884	8,7	-43,4	452	365	395	8,3	-14,4
Esófago	654	409	440	7,6	-48,6	503	453	487	7,7	-3,2
Estómago	4.578	3.962	4.291	8,3	-6,7	3.444	3.024	3.270	8,1	-5,3
Colon, recto y ano	4.396	2.799	3.014	7,7	-45,9	2.203	1.549	1.664	7,4	-32,4
Hígado	1.195	735	797	8,4	-50,0	1.156	877	949	8,3	-21,8
Páncreas	1.063	742	801	8,1	-32,7	996	734	792	7,9	-25,8
Laringe	700	752	814	8,2	14,0	337	333	359	7,9	6,2
Tráquea, bronquios y pulmón	3.263	2.373	2.563	8,0	-27,3	2.971	2.563	2.769	8,0	-7,3
Melanoma	899	549	590	7,3	-52,4	278	183	196	7,2	-41,5
Próstata	12.712	9.307	10.066	8,2	-26,3	3.166	2.768	2.984	7,8	-6,1
Testículo	1.284	759	854	12,5	-50,4	173	119	133	11,8	-30,0
Riñon	1.066	857	931	8,7	-14,4	417	328	355	8,4	-17,4
Vejiga	1.181	906	972	7,4	-21,5	398	305	327	7,3	-21,7
Encéfalo y otros del SNC	1.058	965	1.075	11,5	1,6	660	579	639	10,3	-3,3
Tiroides	832	841	934	11,1	10,9	147	94	101	7,8	-45,0
Linfoma Hodgkin	377	302	333	10,2	-13,3	124	95	105	10,7	-17,9
Linfoma no Hodgkin	2.162	1.451	1.602	10,4	-35,0	950	671	731	9,0	-30,0
Leucemia	1.712	1.426	1.638	14,9	-4,5	1.200	946	1.067	12,8	-12,5
Resto excepto piel	4.960	4.711	5.162	9,6	3,9	2.859	2.405	2.619	8,9	-9,2
Todos excepto piel	45.359	34.658	37.761	9,0	-20,1	22.434	18.389	19.943	8,4	-12,5

(Continúa)

Localización	Incidencia Globocan 2018	Incidencia estimada modelo	Incidencia corregida subregistro	Diferencia corrección (%)	Diferencia incidencia corregida vs. Globocan 2018 (%)	Muertes Globocan 2018	Muertes registradas	Muertes corregidas subregistro	Diferencia corrección (%)	Diferencia mortalidad corregida vs. Globocan 2018 (%)
Mujeres										
Labios, cavidad oral y faringe	847	709	766	8,0	-10,5	276	243	261	7,3	-5,7
Esófago	268	212	227	7,1	-18,1	207	214	229	7,1	9,6
Estómago	2.841	2.450	2.632	7,5	-7,9	2.061	1.912	2.053	7,4	-0,4
Colon, recto y ano	4.744	3.462	3.710	7,2	-27,9	2.286	1.676	1.790	6,8	-27,7
Hígado	1.084	596	639	7,3	-69,6	1.060	927	997	7,5	-6,4
Páncreas	1.248	821	876	6,7	-42,5	1.146	873	930	6,6	-23,2
Laringe	148	120	130	8,1	-13,9	81	75	81	8,0	-0,2
Tráquea, bronquios y pulmón	2.593	1.814	1.949	7,5	-33,1	2.265	1.836	1.970	7,3	-15,0
Melanoma	1.008	504	542	7,6	-85,9	240	158	169	7,2	-41,9
Mama de la mujer	13.380	9.096	9.874	8,6	-35,5	3.702	2.777	3.002	8,1	-23,3
Cuello del útero	3.853	3.512	3.888	10,7	0,9	1.775	1.833	2.009	9,6	11,7
Cuerpo del útero	1.583	1.505	1.619	7,6	2,2	357	292	311	6,4	-14,7
Ovario y otros anexos	2.414	1.570	1.710	8,9	-41,2	1.252	913	984	7,8	-27,2
Riñon	727	614	668	8,7	-8,8	256	209	225	7,9	-13,5
Vejiga	479	342	366	7,1	-30,7	198	168	179	6,6	-10,7
Encéfalo y otros del SNC	826	874	980	12,1	15,7	516	508	561	10,5	8,1
Tiroides	4.282	3.639	3.949	8,5	-8,4	324	220	235	6,8	-37,9
Linfoma Hodgkin	366	646	724	12,0	49,4	92	69	75	8,7	-22,3
Linfoma no Hodgkin	2.008	1.591	1.751	10,1	-14,7	726	552	597	8,1	-21,7
Leucemia	1.414	1.176	1.360	15,7	-3,9	992	823	932	13,3	-6,4
Resto excepto piel	5.736	5.052	5.489	8,6	-4,5	3.316	2.773	2.994	8,0	-10,8
Todos excepto piel	51.849	40.303	43.849	8,8	-18,2	23.128	19.053	20.585	8,0	-12,4

Financiación:

El trabajo fue realizado con recursos administrados del Instituto Nacional de Cancerología (Programa de Vigilancia Epidemiológica del Cáncer).

Responsabilidades éticas:

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Referencias

- World Health Organization. National cancer control programmes: policies and managerial guidelines. 2nd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2002. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42494>
- DANE. Censo Nacional de Población y Vivienda 2018 [citado: 2020 ago 8]. Disponible en: <https://www.dane.gov.co/files/censo2018/infografias/info-CNPC-2018total-nal-colombia.pdf>
- DANE. Censo Nacional de Población y Vivienda 2018 [citado: 2020 ago 8]. Disponible en: https://sitios.dane.gov.co/cnpv/#/!juv_env_dep
- Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de la Situación Nutricional 2015. [citado: 2020 ago 8]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/GCFI/ensin-colombia-2018.pdf>
- Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer*. 2002;38(1):99-166. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(01\)00350-1](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(01)00350-1)
- Pineros P, Murillo R, Ferlay J. Incidencia estimada y mortalidad por cáncer en Colombia, 1995-1999 [Internet]. Bogotá, D.C.: Instituto Nacional de Cancerología; 2005. Disponible en: <https://catalogo.saludcapital.gov.co/cgi-bin/koha/opac-detail.pl?biblionumber=2945>
- Pardo C, Cendales R. Incidencia estimada y mortalidad por cáncer en Colombia, 2002-2006. Bogotá, D.C.: Instituto Nacional de Cancerología; 2010. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-668548>
- Pardo C, Cendales R. Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia, 2007-2011. Bogotá, D.C.: Instituto Nacional de Cancerología; 2015. Disponible en: https://www.cancer.gov.co/recursos_user/files/libros/archivos/incidencia1.pdf
- Pardo C, Cendales R. Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia, 2007-2011. Tablas anexas. Bogotá, D.C.: Instituto Nacional de Cancerología; 2015. Disponible en: https://www.cancer.gov.co/recursos_user/files/libros/archivos/incidencia1.pdf
- Bray F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Zanetti R, et al. editors. Cancer incidence in five continents, Vol. XI. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2021. [citado: 2022 jul 19]. Disponible en: <https://publications.iarc.fr/597>
- DANE. Proyecciones y retroproyecciones de población calculadas con base en los resultados del Censo Nacional de Población y Vivienda-CNPV 2018. Estimaciones de población municipal total por sexo y edad 2005-2017 con base en el CNVP 2018. [citado: 2020 ago 20]. Disponible en: <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/demografia-y-poblacion/proyecciones-de-poblacion>
- DANE. Proyecciones y retroproyecciones de población calculadas con base en los resultados del Censo Nacional de Población y Vivienda-CNPV 2018. Estimaciones de población nacional y departamental por área, sexo y edad 2005-2017 con base en el CNVP 2018. [citado: 2020 ago 20]. Disponible en: <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/demografia-y-poblacion/proyecciones-de-poblacion>
- Loos AH, Bray F, McCarron P, Weiderpass E, Hakama M, Parkin DM. Sheep and goats: separating cervix and corpus uteri from imprecisely coded uterine cancer deaths, for studies of geographical and temporal variations in mortality. *Eur J Cancer*. 2004;40(18):2794-803. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.09.007>
- DANE. Archivo Nacional de Datos. Colombia censo nacional de población y vivienda 2018. [citado: 2020 ago 20]. Disponible en: http://microdatos.dane.gov.co/index.php/catalog/643/get_microdata
- Cendales R, Pardo C. Estimación de la exhaustividad de la certificación de la mortalidad en Colombia mediante datos del Censo Nacional de Población y Vivienda de 2018. *Rev. colomb. cancerol*. 2022;26(3):314-25. <https://doi.org/10.35509/01239015.827>
- Organización Mundial de la Salud. Clasificación Internacional de Enfermedades décima revisión (CIE-10) Volumen 2. Edición de 2003. Disponible en: <https://ais.paho.org/classifications/chapters/pdf/volume2.pdf>
- Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2000: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, Version 1.0. IARC CancerBase No. 5. Lyon: IARC Press; 2001. <https://doi.org/10.1002/ijc.1440>
- Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J. Cancer incidence in five continents. Volume VII. IARC Scientific Publications No. 143. Lyon: IARC; 1997. Disponible en: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Scientific-Publications/Cancer-Incidence-In-Five-Continents-Volume-VII-1997>
- Capocaccia R. Relationships between incidence and mortality in non-reversible diseases. *Stat Med*. 1993;12(24):2395-415. <https://doi.org/10.1002/sim.4780122415>

20. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, *et al.* Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1374-403. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.12.027>
21. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, *et al.* Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941-53. <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>
22. Dyba T, Hakulinen T. Comparison of different approaches to incidence prediction based on simple interpolation techniques. *Stat Med*. 2000;19(13):1741-52. [https://doi.org/10.1002/1097-0258\(20000715\)19:13%3C1741::aid-sim496%3E3.0.co;2-o](https://doi.org/10.1002/1097-0258(20000715)19:13%3C1741::aid-sim496%3E3.0.co;2-o)
23. Bray F, Znaor A, Cueva P, Korir A, Swaminathan R, Ullrich A, *et al.* Planning and developing population-based cancer registration in low- and middle-income settings. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33502836/>
24. World Health Statistics. Monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2017. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255336>
25. Pardo C, Cendales R. Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia, 2012-2016. Bogotá, D.C.: Instituto Nacional de Cancerología; 2022. Disponible en: <https://www.cancer.gov.co/conozca-sobre-cancer-1/publicaciones/incidencia-mortalidad-prevalencia-cancer-2-1>
26. DANE-CNPV2018. Análisis de la cobertura de las Estadísticas Vitales. Comunicación presentada en la sesión de la Comisión Intersectorial de Gestión de las Estadísticas Vitales en octubre 15 de 2019. Bogotá, D. C.: DANE; 2019.
27. Cuenta de Alto Costo. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo. [citado: 2022 jun 26]. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/site/cancer/>

ARTÍCULO ORIGINAL

Características de la invasión al sistema nervioso central en leucemia linfoblástica aguda. Experiencia de cinco años en dos centros de Ciudad de México

Characteristics of central nervous system invasion in acute lymphoblastic leukemia: five-year experience in two centers in Mexico City

Christian Omar Ramos-Peña¹, Daniela Pérez-Sámano¹, Irma Olarte-Carrillo², Adán Germán Gallardo-Rodríguez³, Rafael Cerón-Maldonado², Adolfo Martínez-Tovar²

¹ Departamento de Hematología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México, México.

² Laboratorio de Biología Molecular, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México, México.

³ Departamento de Investigación en Hematología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México, México.

Fecha de sometimiento: 03/03/2022

Fecha de aceptación: 17/08/2022

Disponible en internet: 29/06/2023

Citación:

Ramos-Peña¹ CO, Pérez-Sámano D, Olarte-Carrillo I, Gallardo-Rodríguez AG, Cerón-Maldonado R, Martínez-Tovar A. Características de la invasión al sistema nervioso central en leucemia linfoblástica aguda. Experiencia de cinco años en dos centros de Ciudad de México. Rev Col Cancerol. 2023;27(2):232-39. <https://doi.org/10.35509/01239015.860>

Conflictos de interés:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Correspondencia:

Adolfo Martínez-Tovar

Laboratorio de Biología Molecular, Servicio de Hematología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México, México.

Correo electrónico: mtadolfo73@hotmail.com

Abstract

Introduction: Central nervous system (CNS) invasion or infiltration can occur at diagnosis and during follow-up. Factors such as hyperleukocytosis, T phenotype, t(1;19), or traumatic punctures increase the risk. The results with intrathecal treatment are variable and require a combination with systemic chemotherapy or radiotherapy. The association with bone marrow invasion worsens the prognosis.

Objectives: This study describes the characteristics of cases with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and CNS infiltration in patients treated at two reference centers in Mexico.

Methods: Retrospective, observational study in adult patients with ALL and CNS infiltration at diagnosis or during follow-up, detected by cytomorphology or flow cytometry.

Results: The study included 30 patients; 73.3% were men. The mean age was 29 years (17 to 57 years); 86.70% (n=26) corresponded to patients at high risk of relapse, mostly with phenotype B (93.3%). The diagnosis was made by cytomorphology in 70% and flow cytometry in 26.70%. The main symptom was headache (56.70%), and 10% had some peripheral neuropathy. The median time to relapse was 417 days; 66.70% (n=20) achieved a favorable response to intensive intrathecal chemotherapy twice a week, and 33.30% (n=10) received a combination with other strategies. CNS infiltration in less than 400 days was associated with a worse prognosis.

Conclusion: CNS infiltration is an expected complication that requires rapid resolution to prevent bone marrow relapse.

Keywords. Precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma, recurrence, central nervous system; injections, spinal.

Resumen

Introducción. La invasión o infiltración al sistema nervioso central (SNC) puede presentarse tanto en el diagnóstico como en el seguimiento. Factores como la hiperleucocitosis, fenotipo T, t (1;19) o punciones traumáticas aumentan el riesgo. Los resultados con tratamiento intratecal son variables y requieren la combinación de quimioterapia sistémica o radioterapia. La asociación con infiltración de la médula ósea empeora el pronóstico.

Objetivos. En este estudio se describen las características de los casos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) e infiltración del SNC en pacientes atendidos en dos centros de referencia en México.

Métodos. Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, en pacientes adultos con LLA e infiltración del SNC en el diagnóstico o durante el seguimiento, detectada por citomorfología o por citometría de flujo.

Resultados. Se estudiaron 30 pacientes, 73,3 % fueron hombres, la media de edad fue 29 años (17 a 57 años). El 86,7 % (n=26) correspondieron a pacientes con un riesgo alto de recaída y mayormente con fenotipo B (93,3 %). En el 70,0 % de los casos el diagnóstico se realizó por citomorfología y en el 26,7 %, por citometría de flujo; el síntoma principal fue cefalea (56,7 %) y el 10,0 % cursaron con alguna neuropatía periférica. El tiempo promedio para recaída fue de 417 días, el 66,7 % (n=20) logró una respuesta favorable a quimioterapia intratecal intensiva dos veces por semana. Un 33,3 % (n=10) ameritó la combinación con otras estrategias. La infiltración del SNC en un periodo menor de 400 días se asoció con un peor pronóstico.

Conclusión. La infiltración al SNC es una complicación esperada que requiere una rápida resolución para prevenir la recaída en la médula ósea.

Palabras clave: leucemia-linfoma linfoblástico de células precursoras, recurrencia, sistema nervioso central, inyecciones espinales.

Introducción

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una neoplasia caracterizada por la proliferación y acumulación de progenitores linfoides en la médula ósea y en otros tejidos (1). A diferencia de los niños, los adultos expresan con mayor frecuencia el cromosoma Philadelphia o anormalidades Philadelphia like, lo que determina un pronóstico adverso (2). Entre un 5 % y un 10 % de los casos presentan afectación al sistema nervioso central al momento de hacer el diagnóstico. Tanto un conteo de leucocitos elevado como la variante de precursores T se consideran los principales factores de riesgo para infiltración; sin embargo, la mutación E2A-PBX1 y la sobreexpresión del factor de crecimiento vascular (VEGF-A) aumentan el riesgo de infiltración al SNC; la molécula VCAM-1 (por las siglas en inglés de *vascular cell adhesion molecule*), contribuye tanto al paso como a la adherencia de las células leucémicas a través de la barrera hematoencefálica, modificando la estructura del microambiente principalmente del espacio subaracnoideo o del parénquima cerebral (3,4). Macroscópicamente, la infiltración puede localizarse directamente en la barrera hematoencefálica o en las estructuras leptomeníngeas adyacentes, y es mayor en los pacientes que persisten en actividad o que cursan con progresión de la enfermedad (5).

Los datos clínicos de infiltración son variables, la cefalea es el más frecuente seguido del vómito (6); otras manifestaciones poco frecuentes incluyen mareo, visión borrosa o ceguera (7). Debido a que en su mayoría los pacientes son asintomáticos, todos reciben un tratamiento profiláctico de invasión del SNC mediante quimioterapia intratecal

(metotrexato, citarabina) sola o combinada con quimioterapia sistémica (8). Otros medicamentos, como el rituximab intratecal (mediana de dosis de 25 mg), se han incorporado al tratamiento en especial en pacientes con enfermedad refractaria (9,10). Para la detección de la infiltración se requieren la descripción morfológica y la citometría de flujo (11). Al comparar las técnicas, la citometría de flujo identifica con mayor precisión la infiltración y permite reclasificar el tipo de riesgo de los pacientes (12). La infiltración al SNC es una de las principales complicaciones de la LLA, que influye sobre la secuencia de tratamiento; además, su frecuencia es variable y depende en gran medida, de las herramientas disponibles para su evaluación. El objetivo de este estudio es describir el comportamiento de los casos con infiltración al SNC y la respuesta a las diferentes estrategias terapéuticas.

Materiales y métodos

Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, en pacientes portadores de LLA diagnosticados en el Hospital General de México y en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca (Ciudad de México) en un lapso de 15 años (2007 a 2021). Para el análisis se incluyeron pacientes que hubieran presentado infiltración al SNC, ya sea al hacer el diagnóstico o durante el seguimiento; los criterios de exclusión fueron: pacientes que no contaran con una punción lumbar al momento del diagnóstico; que no recibieron quimioterapia intratecal; que

tuvieran diagnóstico de leucemia de linaje mixto, leucemia-linfoma tipo B o leucemia secundaria a otro tipo de cáncer.

El análisis se realizó mediante un estudio morfológico y, en los últimos tres años, con citometría de flujo.

Análisis del líquido cefalorraquídeo

El análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) se hizo durante las primeras dos horas después de tomar el reactivo. Posterior a la administración de quimioterapia intratecal, se obtuvieron dos muestras (1 mL cada una) de LCR. La primera para análisis citomorfológico y la segunda para citometría de flujo y conteo automático.

Técnica de citocentrifugación

Las muestras para la evaluación citomorfológica se obtuvieron por citocentrifugación (Cytospin), se procesaron 5 gotas de LCR a 500 rpm durante 5 minutos (Rotofix 32A, Andreas Hettich GmbH & Co. KG, Alemania). Las muestras para el análisis se tiñeron en seco con colorante Wright.

Después del tñido, las muestras se evaluaron con microscopio óptico (VE-BC3 Plus Plan, Velab CO, EE. UU.) en objetivos de 40X y 100X para clasificar en tres tipos de infiltración. El resultado del análisis morfológico se clasificó como Tipo 1 con ausencia de leucocitos o blastos, Tipo 2 con menos de 5 leucocitos por microlitro sin blastos identificables y Tipo 3 con más de 5 leucocitos con blastos identificables. En caso de presencia de eritrocitos se clasificó como líquido sanguinolento.

Preparación de la suspensión celular (conteo en cámara)

Para el análisis posterior se hizo una suspensión celular centrifugando 1 mL de LCR en tubos de microcentrifuga a 3000 rpm durante 5 minutos (Centrifuge 5418, Eppendorf AG, Alemania). El líquido sobrenadante se recogió en un tubo nuevo. El sedimento celular se suspendió en 40 µL (20 µL para citometría de flujo y 20 µL para el contador automático TC20).

Análisis por citometría de flujo

Las suspensiones de células frescas de LCR se marcaron, de acuerdo con las recomendaciones del fabricante, con anticuerpos monoclonales conjugados con isotiocianato de fluoresceína (FITC, por sus siglas en inglés), ficoeritrina (PE, por sus siglas en inglés), ficoeritrina cianina 5 (PC5, por sus siglas en inglés) o dicroismo electrónico circular (ECD, por sus siglas en inglés). El panel de anticuerpos utilizado para el análisis comprendía anti-CD45-PC5, anti-CD10-PE, anti-CD 3-FITC y anti-CD19-ECD. Todos los anticuerpos se obtuvieron de Beckman Coulter (Fullerton, CA).

Las suspensiones celulares se realizaron en una solución tamponada con fosfato (PBS1X, Thermo Fisher Scientific Inc.), hasta un volumen final de 50 µL. Las células se tiñeron con la combinación de anticuerpos y se incubaron a temperatura ambiente durante 15 minutos. El análisis de fluorescencia cuantitativo se realizó utilizando un Beckman Coulter Cytomics FC500 con el *software* CXP 2.3. El tiempo de adquisición se estableció en función del número de eventos obtenidos. Las imágenes de las diferentes técnicas de análisis se presentan en la [figura 1](#).

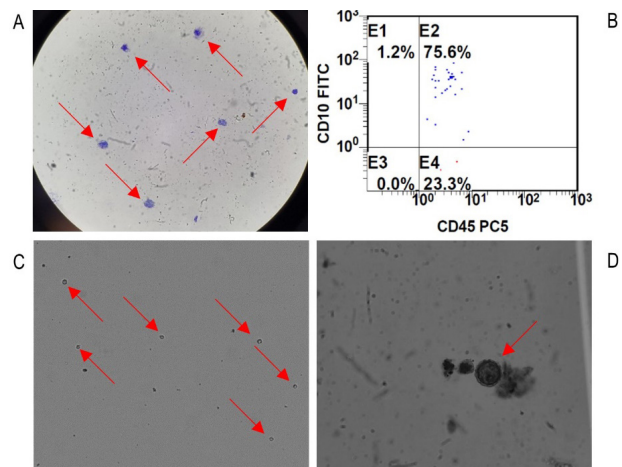


Figura 1. A. Análisis completo de muestra de LCR. Seis células blásticas por campo en frotis de LCR, objetivo 40X. B. Detección de células positivas CD45-CD10 de superficie en suspensión celular de LCR. C. Imagen de células de LCR en un rango de 6 a 14 µm tomada en el conteo automatizado TC20. D. Células blásticas en cámara de Neubauer, objetivo 40X.

Resultados

Se estudiaron 30 pacientes, en su mayoría de sexo masculino ($n=22$) (73,3 %), con diagnóstico de LLA con infiltración al SNC. La mediana de edad fue de 24,5 años (rango de 17 a 57 años). Al documentarse la infiltración en el SNC, el 86,7 % ($n=26$) correspondió a un riesgo alto de recaída en el momento de hacer el diagnóstico; 40,0 % ($n=12$) mostró conteos de leucocitos superiores a $30 \times 10^3/\mu\text{l}$ al hacer el diagnóstico (tabla 1) y en 5 individuos se identificó la asociación de anormalidades moleculares (3 casos con BCRABL1, 2 casos con mutación KMT2A). Acorde con el inmunofenotipo, el 93,3 % ($n=28$) correspondió a un fenotipo de células B precursoras, y solo 6,7 % ($n=2$), a un fenotipo de células T.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes ($n=30$)

Características generales	<i>n</i> (%)
Edad (años)	
Mediana (rango)	24,5 (17-57)
Sexo	
Masculino	22 (73,3)
Femenino	8 (26,7)
Conteo de leucocitos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	34,80 (0,30-160 $\times 10^3/\mu\text{l}$)
$>30 \times 10^3/\mu\text{l}$	12 (40,0)
Combinación de riesgo	
LLA-riesgo alto	26 (86,7)
LLA-riesgo estándar	4 (13,3)
Momento de la infiltración SNC	
Diagnóstico	5 (16,7)
Consolidación	19 (63,3)
Mantenimiento o vigilancia	2 (6,6)
Recaída o paliativo	2 (6,6)
Segunda remisión	2 (6,6)
Resultados del tratamiento	
Primera remisión completa	22 (73,3)
Refractariedad	8 (26,7)
Tipo de medicamento	
Monoterapia con metotrexato	3 (10,0)
Metotrexato con hidrocortisona	17 (56,7)
Metotrexato/hidrocortisona/ara-C	10 (33,3)
Consideraciones del tratamiento	
Solo quimioterapia intratecal	8 (26,7)
Combinación con quimioterapia	22 (73,3)
Seguimiento	
Segunda recaída en el SNC	6 (20,0)
Dosis altas de metotrexato (5 g/m ²)	2 (6,7)
Intratecal triple	1 (3,3)
Rituximab intratecal	1 (3,3)
Intratecal plus radioterapia	1 (3,3)
Temozolomide	1 (3,3)
Recaída en la médula ósea	11 (36,7)

LLA: leucemia linfoblástica aguda; SNC: sistema nervioso central.

En cuanto al tratamiento, 26,7 % ($n=8$) contaba con un protocolo de inspiración pediátrica (St Jude XIII, CALGB10403); 50,0 % ($n=15$), con un esquema inspirado en el Gimema ALL; 20,0 % ($n=6$) con Hyper-CVAD (ciclofosfamida, vincristina, adriamicina y dexametasona) y 3,3 % ($n=1$) con esquema de baja intensidad. En la mayoría de los pacientes se documentó la actividad en el SNC durante el esquema de consolidación ($n=19$) (63,3 %), seguido del momento del diagnóstico ($n=5$) (16,7 %), durante el esquema de mantenimiento ($n=2$) (6,6 %), recaída o tratamiento paliativo ($n=2$) (6,6 %) y segunda remisión completa ($n=2$) (6,6 %). De los 30 casos, el 63,3 % ($n=19$) contaba con una enfermedad mínima residual positiva (EMR+) antes de la identificación de actividad en el SNC.

Detección y sintomatología

El diagnóstico se realizó en un 70,0 % ($n=21$) mediante el análisis morfológico, 26,7 % ($n=8$) con citometría de flujo y un caso con resonancia magnética (RM). El principal síntoma fue la cefalea (56,7 %), pero al combinar los síntomas, la mayoría (50,0 %; $n=15$) de los pacientes refirió un síntoma, 36,7 % ($n=11$) fueron asintomáticos y 13,3 % ($n=4$) mencionaron más de 2 síntomas. Un 10,0 % ($n=3$) refirieron neuropatía periférica como sintomatología asociada y se registraron dos casos con amaurosis. Las principales características clínicas de los pacientes se describen en la tabla 1.

Estrategia terapéutica y factores relacionados con la respuesta

En el 83,3 % ($n=25$) de los pacientes se trató la infiltración mediante un esquema intratecal intensivo dos veces por semana; 5 (16,0 %) casos continuaron con su esquema estándar de profilaxis. En cuanto al número de medicamentos, 10,0 % ($n=3$) recibieron uno (metotrexato), 56,7 % ($n=17$) dos (metotrexato, hidrocortisona) y 33,3 % ($n=10$) tres (citarabina, metotrexato e hidrocortisona) (tabla 1).

Al analizar la eficacia de la administración intratecal, un 66,7 % ($n=20$) logró ausencia de la detección de blastos posterior a un ciclo de tratamiento. El 33,3 % ($n=10$) se consideró refractario al primer esquema de dosis intratecal y requirió una segunda estrategia terapéutica.

El tiempo promedio entre el diagnóstico y la recaída fue 417 días (17 a 1970 días). La supervivencia de todos los individuos se describe en la [figura 1](#). Un 20,0 % ($n=6$) presentaron una segunda recaída en el SNC. La estrategia terapéutica para los casos de segunda recaída incluyó dosis altas de metrotexato ($5 \text{ gramos/m}^2 \times \text{superficie corporal}$, ($n=2$), intratecal triple ($n=1$), rituximab intratecal ($n=1$), radioterapia ($n=1$) o temozolomide ($n=1$).

Al analizar la proporción de respuestas en los pacientes con una segunda recaída en el SNC, solo el 50,0 % ($n=3$) alcanzaron una segunda remisión posterior a la recaída.

Se registró solo un caso de tercera recaída aislada en el SNC; se mantuvo refractario al tratamiento.

Radioterapia y reservorio de Ommaya

La radioterapia al neuroeje se les administró a 6 pacientes, en 5 como esquema de consolidación posterior a dosis intratecal y en uno como esquema de segunda línea. En ninguno de los casos se colocó un reservorio de Ommaya.

Supervivencia y factores relacionados con el pronóstico

Al considerar el tiempo de la invasión al SNC, los pacientes con una recaída antes de los 400 días contaron con peor pronóstico. La supervivencia global y la supervivencia acorde al tiempo de invasión se describen en las [figuras 2 y 3](#).

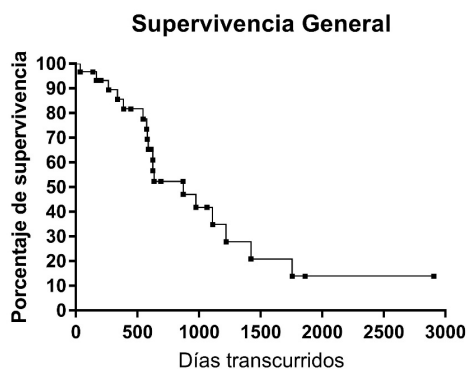


Figura 2. Supervivencia global de pacientes hematológicos con invasión del SNC.

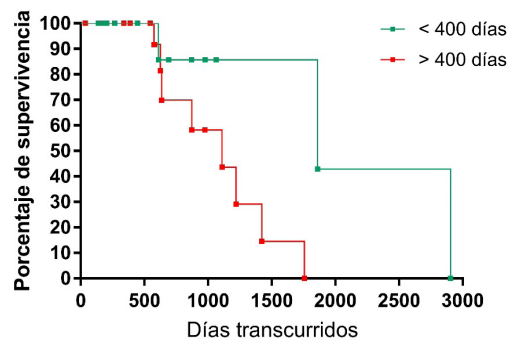


Figura 3. Supervivencia global de pacientes hematológicos que presentaron recaída en un lapso límite de 400 días.

Discusión

A diferencia de la recaída en la médula ósea, donde las principales manifestaciones clínicas son anemia y hemorragia, la infiltración al SNC cuenta con un comportamiento clínico heterogéneo, desde casos asintomáticos hasta manifestaciones como cefalea, deterioro visual o cognitivo que obligan a sospechar la infiltración ([13](#)).

Los antecedentes sobre la infiltración al SNC se obtuvieron en estudios observacionales, los cuales, al igual que en el presente estudio, buscan asociaciones tanto clínicas como con diferentes biomarcadores que puedan predecir la infiltración.

Al respecto, en la serie aquí descrita, el síntoma más frecuente fue cefalea, pero los casos que debutaron con parálisis de un par craneal o amaurosis cursaron con un pronóstico desfavorable.

Estos hallazgos coinciden con otros reportes en la literatura, en los que la afectación a un par craneal se considera de mal pronóstico ([14,15](#)).

La estrategia de profilaxis al SNC depende tanto de los recursos disponibles como del régimen utilizado en cada centro, pero en ausencia de una adecuada profilaxis el porcentaje de recaída asciende entre un 50-75 %, siendo mayor en los pacientes con actividad en médula ósea ([16](#)).

La profilaxis al SNC se fundamenta en el uso de quimioterapia intratecal (doble o triple medicamento), a pesar de que en la mayor parte de

los protocolos se administra de manera combinada; esquemas como HyperCVAD la administra de manera separada (días +2 y +8) con la finalidad de mejorar la distribución y mantener niveles terapéuticos de del fármaco (17).

Otras estrategias utilizadas principalmente en pacientes pediátricos incluyen el uso de diferentes modalidades de radioterapia.

Sobre esto, Walker *et al.* describieron el efecto de la combinación de radioterapia con el esquema de tratamiento para alcanzar una supervivencia libre de progresión del 77 % a 12 meses; este efecto solo se apreció en los casos que fueron beneficiados con un trasplante de progenitores hematopoyéticos (18).

Considerando el tipo de quimioterapia intratecal, Salzer *et al.* evaluaron el efecto de una doble o triple terapia intratecal para prevenir la invasión al SNC, pero no encontraron una diferencia significativa ni en el porcentaje de recaídas ni en las complicaciones asociadas (19).

A diferencia de una estrategia de profilaxis, el tratamiento de recaída en el SNC es controversial, considerando solo quimioterapia, combinada con radioterapia, o inclusive algunas estrategias como la citarabina liposomal o el rituximab (20-22).

Comparando con los diferentes reportes, en la serie aquí presentada la mayoría de los casos se trataron con un esquema de quimioterapia intensiva a través de dos punciones por semana y aunque en dos tercios de los casos se logró el aclaramiento del líquido cefalorraquídeo, un tercio fue refractario al tratamiento y requirió otras estrategias.

En los casos en los que se presentó una segunda recaída, la proporción de segundas remisiones completas fue menor, lo que sugiere que en esos casos hay una invasión a los plexos coroideos que modifica el microambiente, lo cual contribuye a la resistencia del paso de los diferentes medicamentos al SNC. El presente estudio no permite establecer conclusiones acerca de la mejor estrategia de profilaxis; se requieren más ensayos clínicos para emitir conclusiones al respecto (número de fármacos y duración).

El paso de los diferentes fármacos es regulado por la expresión de diversos genes de resistencia a multidrogas a través de la barrera hematoencefálica

(23). Mediante cocultivos con células meníngeas, las células leucémicas muestran una mayor resistencia a fármacos como el metotrexato, en especial aquellas que expresan la traslocación 1;19 (24). Este efecto sinérgico se relaciona con la interacción de las células leucémicas mediante transportadores, al igual que con las conexinas; este tipo de redes es fundamental tanto en el neurodesarrollo como en la división celular e inclusive en la oncogénesis (25,26).

Otros factores que participan en la invasión al SNC derivan de la interacción de las células leucémicas con su entorno, siendo tanto la IL-15 como la IL7R las principales citocinas asociadas a la infiltración (27). Otras vías de señalización relacionadas incluyen la expresión de ZAP70, CD79a o la sobreexpresión de vías como RAS-MAPK y JAK-STAT, esta última es un blanco potencial para inhibidores de tirosina cinasa como el ruxolitinib (5).

Uno de los objetivos de este estudio fue identificar la asociación entre la recaída en el SNC y la recaída en la médula ósea. La combinación de recaída en la médula ósea con la infiltración al SNC es de muy mal pronóstico tanto en pacientes adultos como en población pediátrica (28,29), por lo que la combinación de quimioterapia sistémica al momento de una recaída aislada en el SNC puede disminuir el riesgo de recaída en la médula ósea.

A pesar de que en nuestro estudio no identificamos una asociación entre la infiltración al sistema nervioso central con la actividad leucémica en médula ósea, es importante considerar que la actividad extramedular es un riesgo latente para recaídas a nivel medular por lo que sugerimos un monitoreo más estricto mediante la determinación de enfermedad residual medible, su detección puede realizar tanto a través de citometría de flujo por un panel estandarizado como por técnicas moleculares permitiendo discriminar a los casos con un alto riesgo de recaída, la aplicación de estas técnicas en el monitoreo del líquido cefalorraquídeo es aún limitado; sin embargo la citometría de flujo es la herramienta más sensible para detectar infiltración en especial en individuos asintomáticos.

Estas técnicas permitirán que incluso en situaciones mieloablativas, como un trasplante alogénico, se puedan detectar pacientes con riesgo de recaída aislada en el SNC (4 % de los casos) y así plantear una estrategia de profilaxis (30,31).

La persistencia de invasión del SNC, a pesar de la combinación de múltiples estrategias terapéuticas (quimioterapia, radioterapia, anticuerpos monoclonales), plantea la posibilidad de la existencia de una célula progenitora leucémica del SNC que interaccione con el ambiente y desarrolle nuevos mecanismos de resistencia, semejante a lo que sucede en la médula ósea.

Entre las limitaciones metodológicas que se encontraron durante el proyecto están la diversidad de tiempos entre la toma de la muestra y el análisis—debido a la dificultad para la toma de muestra por citometría de flujo— y la falta de estandarización del procedimiento, las cuales dificultan la reproducibilidad del estudio.

A pesar de que el estudio se realizó en dos grandes centros de referencia de la Ciudad de México, los protocolos de tratamiento y seguimiento dependen en su mayoría de la experiencia y los recursos disponibles, por lo que la recopilación de datos y el análisis se vieron limitados a solo algunas variables.

Finalmente, al ser un estudio observacional, descriptivo, solo se analizaron posibles asociaciones entre los principales factores de riesgo y la supervivencia.

Conclusión

Una adecuada profilaxis del SNC es la mejor estrategia para prevenir la invasión; si es posible, se puede combinar con quimioterapia y, en casos de alto riesgo, completar con radioterapia como consolidación. Tanto la radioterapia como el reservorio de Ommaya son las mejores estrategias para prevenir una recurrencia, pero en países en desarrollo su acceso y disposición aún son limitados. Herramientas como la citometría de flujo son fundamentales para aumentar la detección, en especial cuando se combinan con otras técnicas como la citomorfología o el conteo automatizado. Desafortunadamente, debido a las características de la barrera hematoencefálica, las células leucémicas aumentan su resistencia a los fármacos habituales, lo cual incrementa la proporción de casos resistentes. La inmunoterapia es una estrategia prometedora, pero aún la experiencia es limitada.

Referencias

1. Jabbour E, O'Brien S, Konopleva M, Kantarjian H. New insights into the pathophysiology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2015;121:2517-28. <https://doi.org/10.1002/cncr.29383>
2. Aldoss I, Stein AS. Advances in adult acute lymphoblastic leukemia therapy. *Leuk. Lymphoma*. 2018;59:1033-50. <https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1354372>
3. Del Príncipe MI, Maurillo L, Buccisano F, Sconocchia G, Cefalo M, De Santis G, *et al.* Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia: diagnostic tools, prophylaxis and therapy. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014;6:e2014075. <https://doi.org/10.4084/mjhid.2014.075>
4. Zhou F, Wen Y, Jin R, Chen H. New attempts for central nervous infiltration of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Metastasis Rev*. 2019;38:657-71. <https://doi.org/10.1007/s10555-019-09827-z>
5. Lenk L, Alsadeq A, Schewe DM. Involvement of the central nervous system in acute lymphoblastic leukemia: opinions on molecular mechanisms and clinical implications based on recent data. *Cancer Metastasis Rev*. 2020;39:173-87. <https://doi.org/10.1007/s10555-020-09848-z>
6. Levinsen M, Taskinen M, Abrahamsson J, Forestier E, Frandsen TL, Harila-Saari A, *et al.* Clinical features and early treatment response of central nervous system involvement in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61:1416-21. <https://doi.org/10.1002/pbc.24981>
7. Liu J, Wang Y, Sun X, Liu S, Yu Z, Ji N, *et al.* Lesions of the central nervous system in leukemia: Pathological and magnetic resonance imaging features at presentation in 14 patients. *Oncol Lett*. 2017;14:8162-70. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7192>
8. Jabbour E, Thomas D, Cortés J, Kantarjian HM, O'Brien S. Central nervous system prophylaxis in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2010;116:2290-300. <https://doi.org/10.1002/cncr.25008>
9. Ceppi F, Weitzman S, Woessmann W, Davies K, Lassaletta A, Reismüller B, *et al.* Safety and efficacy of intrathecal rituximab in children with B cell lymphoid CD20+ malignancies: An international retrospective study. *Am J Hematol*. 2016;91:486-910 <https://doi.org/10.1002/ajh.24329>
10. Jaime-Pérez JC, Rodríguez-Romo LN, González-Llano O, Chapa-Rodríguez A, Gómez-Almaguer D. Effectiveness of intrathecal rituximab in patients with acute lymphoblastic leukaemia relapsed to the CNS and resistant to conventional therapy. *Br J Haematol*. 2009;144:794-5. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07497.x>
11. Dass J, Dayama A, Mishra PC, Mahapatra M, Seth T, Tyagi S, *et al.* Higher rate of central nervous system involvement by flow cytometry than morphology in acute lymphoblastic leukemia. *Int J Lab Hematol*. 2017;39:546-51. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12694>
12. Popov A, Henze G, Verzhbitskaya T, Roumiantseva J, Lagoyko S, Khlebnikova O, *et al.* Absolute count of leukemic blasts in cerebrospinal fluid as detected by flow cytometry is a relevant prognostic factor in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145:1331-9. <https://doi.org/10.1007/s00432-019-02886-3>

13. Larson RA. Managing CNS disease in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2018;59:3-13. <https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1326597>
14. de Queiroz Mendonca C, Freire MV, Viana SS, Silva Tavares MKG, Almeida Silva WM, Cipolotti R. Ocular manifestations in acute lymphoblastic leukemia: A five-year cohort study of pediatric patients. *Leuk Res*. 2019;76:24-8. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2018.11.017>
15. Yi DH, Rashid S, Cibas ES, Arrigg PG, Dana MR. Acute unilateral leukemic hypopyon in an adult with relapsing acute lymphoblastic leukemia. *Am J Ophthalmol*. 2005;139:719-21. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2004.09.074>
16. Gorshein E, Kalathil S, Gharibo M. Prolonged survival of acute lymphoblastic leukemia with intrathecal treatments for isolated central nervous system relapse. *Case Rep Hematol*. 2018;2018:8765285. <https://doi.org/10.1155/2018/8765285>
17. Cheah CY, Herbert KE, O'Rourke K, Kennedy GA, George A, Fedele PL, *et al.* A multicentre retrospective comparison of central nervous system prophylaxis strategies among patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Cancer*. 2014;111:1072-9. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.405>
18. Walker GV, Shihadeh F, Kantarjian H, Allen P, Rondon G, Kebriaei P, *et al.* Comprehensive craniospinal radiation for controlling central nervous system leukemia. *Int J Radiat Oncol*. 2014;90:1119-25. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.08.004>
19. Salzer WL, Burke MJ, Devidas M, Dai Y, Hardy KK, Kairalla JA, *et al.* Impact of intrathecal triple therapy versus intrathecal methotrexate on disease-free survival for high-risk B-lymphoblastic leukemia: Childrens Oncology Group Study AALL1131. *J Clin Oncol*. 2020;38:2628-38. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02892>
20. Partap S, Murphy PA, Vogel H, Barnes PD, Edwards MSB, Fisher PG. Liposomal cytarabine for central nervous system embryonal tumors in children and young adults. *J Neurooncol*. 2011;103:561-6. <https://doi.org/10.1007/s11060-010-0419-y>
21. Canova F, Marino D, Trentin C, Soldà C, Ghiotto C, Aversa SML. Intrathecal chemotherapy in lymphomatous meningitis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;79:127-34. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2010.07.005>
22. Olmos-Jiménez R, Espuny-Miró A, Cárceles-Rodríguez C, Sacramento Díaz-Carrasco M. Practical aspects of the use of intrathecal chemotherapy Aspectos prácticos de la utilización de quimioterapia intratecal. *Farm Hosp*. 2017;41:105-29. <https://doi.org/10.7399/fh.2017.41.1.10616>
23. Sun H, Dai H, Shaik N, Elmquist WF. Drug efflux transporters in the CNS. *Adv Drug Deliv Rev*. 2003;55:83-105. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(02\)00172-2](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(02)00172-2)
24. Jonart LM, Ebadi M, Basile P, Johnson K, Makori J, Gordon PM. Disrupting the leukemia niche in the central nervous system attenuates leukemia chemoresistance. *Haematologica*. 2020;105:2130-40. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.230334>
25. Vicario N, Zappalà A, Calabrese G, Gulino R, Parenti C, Gulisano M, *et al.* Connexins in the central nervous system: Physiological traits and neuroprotective targets. *Front Physiol*. 2017;8:1060. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.01060>
26. Torrisi F, Alberghina C, Lo Furno D, Zappalà A, Valable S, Li Volti G, *et al.* Connexin 43 and sonic hedgehog pathway interplay in glioblastoma cell proliferation and migration. *Biology (Basel)*. 2021;10:767. <https://doi.org/10.3390/biology10080767>
27. Alsadeq A, Lenk L, Vadakumchery A, Cousins A, Vokuhl C, Khadour A, *et al.* IL7R is associated with CNS infiltration and relapse in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2018;132:1614-7. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-04-844209>
28. Hunger SP, Raetz EA. How I treat relapsed acute lymphoblastic leukemia in the pediatric population. *Blood*. 2020;136:1803-12. <https://doi.org/10.1182/blood.2019004043>
29. Fielding AK, Richards SM, Chopra R, Lazarus HM, Litzow MR, Buck G, *et al.* Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL): an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood*. 2007;109:944-50. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-05-018192>
30. Kozak MM, Yoo CH, Gutkin PM, von Eyben R, Agarwal R, Donaldson SS, *et al.* Central nervous system relapse after stem cell transplantation in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: a single-institution experience. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2020;9:166-71. <https://doi.org/10.1089/jayao.2019.0121>
31. Shigematsu A, Kako S, Mitsuhashi K, Iwato K, Uchida N, Kanda Y, *et al.* Allogeneic stem cell transplantation for adult patients with acute lymphoblastic leukemia who had central nervous system involvement: a study from the Adult ALL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Int J Hematol*. 2017;105:805-11. <https://doi.org/10.1007/s12185-017-2197-1>

ARTÍCULO ORIGINAL

Desenlaces clínicos de pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña temprano manejados quirúrgicamente en Bogotá

Clinical outcomes in patients with early non-small-cell lung cancer treated surgically in Bogotá (Colombia)

Fernando Alvarado-Sarzosa¹, Stella Isabel Martínez-Jaramillo^{2,3}, Luis Gerardo García-Herreros-Hellal⁴, Rafael José Beltrán-Jiménez⁵, Juan David Zuluaga-Restrepo⁶, Rafael Parra-Medina⁷, Laura Lucía Escobar-Ávila⁸, José Daniel Toledo-Arenas⁹, Carlos Andrés Carvajal-Fierro⁵

¹ Fellow, Programa de Posgrado Cirugía de Tórax, Convenio Docencia-Servicio Universidad El Bosque-Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

² Cirugía de Tórax, Clínica Reina Sofía, Bogotá, D. C., Colombia.

³ Docente, Programa de especialización en Cirugía de Tórax, Universidad El Bosque, Bogotá, D. C., Colombia.

⁴ Cirugía de Tórax, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, D. C., Colombia.

⁵ Unidad Funcional Cirugía de Tórax, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

⁶ Cirugía de Tórax, Clínica CES, Medellín, Colombia.

⁷ Grupo Patología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

⁸ Laboratorio de Patología, Clínica Reina Sofía, Bogotá, D. C., Colombia.

⁹ Psiquiatría y Epidemiología, Universidad El Bosque, Bogotá, D. C., Colombia.

Fecha de sometimiento: 28/07/2022

Fecha de aceptación: 20/09/2022

Disponible en internet: 29/06/2023

Abstract

Introduction: In Colombia, information is limited on the survival of patients with lung cancer treated in the early stages. Thus, this study aimed to analyze the clinical outcomes and factors associated with the prognosis of patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated surgically in three institutions in Bogotá.

Methods: Analytical, observational, retrospective, and multicenter study.

Results: The study included 101 patients with a median age of 69 years (IQR 63-75); 56 were women (55.4%). Of the patients, 8 (7.9%) had pathological stage 0, 83 (82.2%) were in stage I and 10 (9.9%) in stage II. The 3-year disease-free survival (DFS) of patients with stages 0, I, and II was 100%, 97%, and 58%, respectively. The overall survival (OS) of all included patients at 3 years was 94%. The OS of patients with and without relapse was 78% and 96%. A statistically significant association was found between relapse and stage II ($P<0.001$), relapse and T3 ($P=0.048$), relapse and N1 ($P<0.001$), and relapse and visceral pleura invasion ($P=0.002$). The only association found with death was relapse ($P=0.002$).

Conclusions: The pathological stage and some special TNM characteristics, such as T3 tumor, the presence of N1 disease, and visceral pleura invasion, were determining factors in DFS. In contrast, the only factor associated with worse OS was relapse.

Keywords: Carcinoma, non-small-cell lung; adenocarcinoma of lung; neoplasm staging; recurrence

Citación:

Alvarado-Sarzosa F, Martínez-Jaramillo SI, García-Herreros LG, Beltrán-Jiménez RJ, Zuluaga-Restrepo JD, Parra-Medina R, et al. Desenlaces clínicos de pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña temprano manejados quirúrgicamente en Bogotá. Rev Col Cancerol. 2023;27(2):240-50. <https://doi.org/10.35509/01239015.904>

Conflictos de interés:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Correspondencia:

Fernando Alvarado-Sarzosa

Fellow, Programa de Posgrado Cirugía de Tórax, Convenio Docencia-Servicio Universidad El Bosque-Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

Correo electrónico: fernando.fas@hotmail.com

Resumen

Introducción: En Colombia, la información de la supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón tratados en estadio temprano es limitada. El objetivo de este estudio fue analizar los desenlaces clínicos y los factores asociados al pronóstico de los pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPCNP) con manejo quirúrgico en tres instituciones de Bogotá.

Métodos: Estudio observacional, analítico, retrospectivo, multicéntrico.

Resultados: Se incluyeron 101 pacientes con una mediana de edad de 69 años (IQR 63-75), de ellos, 56 (55,4%) mujeres. Ocho (7,9%) pacientes tenían un estadio patológico 0; 83 (82,2%), estadio I y 10 (9,9%), estadio II. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) a tres años de los pacientes con estadios 0, I y II fue de 100%, 97% y 58%, respectivamente. La supervivencia global (SG) a tres años de todos los pacientes incluidos fue del 94%. La SG con y sin recaída fue de 78% y 96%. Se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre recaída y estadio II ($P < 0,001$), recaída y T3 ($P = 0,048$), recaída y N1 ($P < 0,001$) y recaída y compromiso de la pleura visceral ($P = 0,002$). La única asociación encontrada con el fallecimiento de los pacientes fue la recaída ($P = 0,002$).

Conclusiones: El estadio patológico y algunas características especiales del TNM, ser T3, la presencia de N1 y la invasión de la pleura visceral fueron factores determinantes en la SLE. Por otro lado, el único factor que se asoció con peor SG fue la recaída.

Palabras clave: carcinoma de pulmón de células no pequeñas, adenocarcinoma del pulmón, estadificación de neoplasias, recurrencia.

Introducción

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en hombres y mujeres a escala mundial (1). Se estima que en 2020 representó el 12,7% de los nuevos casos de cáncer en Estados Unidos, con supervivencia global a cinco años del 20,5% (2). En 2019, en América Latina el cáncer de pulmón fue la segunda causa de muerte relacionada con cáncer: representó el 11,0% de los decesos por malignidad en los hombres y 10,3% en las mujeres (3). En Globocan, las cifras de 2020 sobre Colombia mostraron que el cáncer de pulmón era la quinta neoplasia en orden de frecuencia en la estadística de nuevos casos de cáncer en el país con 6876 (6,1%) pacientes; esto lo configura como la cuarta causa de muerte por cáncer en Colombia, con 9,2 casos por cada 100 000 habitantes (4). La prevalencia en Colombia, según lo informado por la Cuenta de Alto Costo, era de 4994 casos en 2021, con 1261 casos nuevos reportados ese año (5).

El tabaquismo continúa siendo el factor de riesgo más importante (6); sin embargo, existen otros factores, tanto ambientales como genéticos (7). El cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPCNP) es la variante más frecuente y aporta aproximadamente el 85% de los casos (8). Alrededor del 80% de los pacientes con cáncer de pulmón se diagnostican en estados avanzados de la enfermedad, lo que reduce la posibilidad de ofrecer tratamiento con fines curativos (9-10).

Los estadios 0, I y II son considerados tempranos y los pacientes diagnosticados en estas etapas tienen la posibilidad de recibir un tratamiento radical con intención curativa, el cual incluye el manejo quirúrgico como estándar de tratamiento. Estos pacientes usualmente son asintomáticos y se diagnostican por hallazgos incidentales, en imágenes tomadas por otras patologías, en programas de seguimiento oncológico por otras neoplasias o en programas de tamizaje de cáncer de pulmón.

En Colombia hay programas de tamización bien estructurados para la identificación temprana de los cánceres de mama, colon y cuello uterino (11-13). Desde 2014, la *Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, diagnóstico, estadificación y tratamiento del cáncer de pulmón*, del Ministerio de Salud y Protección Social, da las directrices para la detección temprana de cáncer de pulmón en pacientes de alto riesgo, entre las que incluyen: ser mayor de 55 años, fumador activo o con cesación menor a 15 años, con índice paquete/año mayor o igual a 30 (14). A pesar de esto, la implementación es casi nula, restringiéndose a la práctica privada y al ejercicio de una institución en la capital del país (15). En 2019 solo el 20% de pacientes con cáncer de pulmón en Colombia se diagnosticaron en estadios I y II (16). Esta tendencia de diagnóstico tardío fue confirmada recientemente por un estudio retrospectivo del Instituto Nacional de Cancerología (INC) en Bogotá, en el que los estadios III y IV correspondían a un 89% (10).

En Colombia, la información de la supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón tratados en estadios tempranos es limitada, por lo que el objetivo de este estudio fue analizar los desenlaces clínicos y los factores asociados al pronóstico de los pacientes con CPCNP en estadio temprano que fueron tratados quirúrgicamente en tres instituciones hospitalarias de IV nivel en Bogotá.

Métodos

Se llevó a cabo un estudio analítico, retrospectivo de tipo cohorte y multicéntrico, en el que se incluyeron pacientes con CPCNP en estadios clínicos 0, I y II que fueron tratados quirúrgicamente entre enero de 2015 y diciembre de 2020 en tres instituciones hospitalarias de nivel IV de Bogotá (Colombia).

La información se obtuvo de la revisión de historias clínicas en cada una de las instituciones. Los criterios de exclusión fueron edad menor de 18 años, tumores neuroendocrinos, otras variantes histológicas del cáncer de pulmón diferentes a CPCNP, antecedente neoplásico no controlado y datos insuficientes en la historia clínica.

Se analizaron variables demográficas, clínicas y de la enfermedad, como estadio, patrón histológico, grado de diferenciación histológica de la Asociación Internacional para el Estudio de Cáncer de Pulmón (IASLC), variables relativas al procedimiento quirúrgico como la vía de abordaje, número de puertos, tipo de resección, magnitud de la linfadenectomía y complicaciones. También se evaluaron los desenlaces clínicos, como la tasa de supervivencia global y libre de enfermedad.

Se utilizó la 8ª edición del *Sistema de estadificación tumor, ganglio linfático, metástasis (TNM)* para la estadificación patológica de los pacientes incluidos. El análisis de datos se hizo con SPSS V. 27. Se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión para variables continuas, según la normalidad de los datos, y frecuencias y porcentajes para describir las variables categóricas. Para controlar el posible efecto de factores confusores en la supervivencia libre de enfermedad se realizó un análisis univariado de Cox y se construyó un modelo multivariado mediante aproximación *stepwise* basado en variables sociodemográficas y aquellas relacionadas con

compromiso tumoral. Los resultados del modelo de Cox fueron exploratorios.

Las curvas de supervivencia se presentaron mediante el método de Kaplan-Meier y se compararon por medio de la prueba de *log-rank*. Asociaciones estadísticamente significativas se consideraron con $P < 0,05$.

La supervivencia global (SG) se definió como el tiempo en meses entre la fecha del diagnóstico del cáncer de pulmón y la fecha de muerte o último control.

La supervivencia libre de enfermedad (SLE) se definió como el tiempo en meses desde la fecha del procedimiento quirúrgico definitivo (no diagnóstico) hasta la fecha de recaída en caso de presentarla, fecha de muerte o último control. Cualquier recurrencia local, regional o sistémica documentada en la historia clínica, encontrada por clínica o por imágenes con o sin confirmación patológica se determinó como recaída.

El Comité de Ética en Investigaciones (CEI) del Instituto Nacional de Cancerología aprobó el protocolo CEI-00442-20, antes de recopilar los datos de los pacientes, los cuales posteriormente fueron revisados por el grupo de monitoría institucional.

Resultados

Descripción de la población

Entre enero de 2015 y diciembre de 2020, 133 pacientes con cáncer de pulmón se llevaron a cirugía con intención curativa. Se excluyeron 32 pacientes por tratarse de tumores neuroendocrinos o carcinoma mucoepidermoide. Quedaron 101 pacientes que tenían CPCNP. La mediana de edad de los pacientes fue de 69 años (rango intercuartílico [IQR]=63-75), 56 (55,4%) eran mujeres, 48 (47,5%) tenían antecedente de tabaquismo y 21 (20,7%) antecedente de enfermedad pulmonar crónica, entre los cuales 12 (11,9%) tenían enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ([tabla 1](#)). Había 38 (37,6%) pacientes con antecedente de neoplasia previa, 10 (26,3%) con cáncer de próstata, que se registró como el más frecuente, seguido por el cáncer de mama en 8 (21%) pacientes y el adenocarcinoma gástrico en 5 (13,1%).

En el 68,3% de los casos fue un hallazgo incidental, relegando al diagnóstico por síntomas o tamizaje al 27,7% y 4%, respectivamente. Al 65,3% de los pacientes se les realizó PET-CT para estadificación clínica de la enfermedad, mediastinoscopia al 6,9%, EBUS al 5,9% y EUS al 1% de ellos.

Tabla 1. Características demográficas, quirúrgicas, clínicas y patológicas

Variables	n (%)
Edad	
Mediana (IQR)	69 (63-75)
Sexo	
Mujeres	56 (55,4)
Hombres	45 (44,6)
Tabaquismo	
Sí	48 (47,5)
No	53 (52,5)
Tipo de resección quirúrgica	
Lobectomía	71 (70,3)
Segmentectomía no anatómica	15 (14,8)
Segmentectomía anatómica	12 (11,9)
Neumonectomía	3 (3,0)
Abordaje*	
Monopuerto	57 (56,4)
Multipuerto	40 (39,6)
Toracotomía	4 (4,0)
Patología	
Adenocarcinoma	90 (89,1)
No invasivo	19 (21,1)
Adenocarcinoma <i>in situ</i>	12
Hiperplasia adenomatosa atípica	3
Adenocarcinoma mínimamente invasivo	4
Invasivo	71 (78,9)
Carcinoma escamocelular	7 (6,9)
Adenoescamoso	4 (4,0)
Estadio patológico*	
0	8 (7,9)
I	83 (82,2)
IA1	18 (17,8)
IA2	28 (27,7)
IA3	19 (18,8)
IB	18 (17,8)
II	10 (9,9)
IIA	0 (0,0)
IIB	10 (9,9)
Características especiales del TNM**	
T3N0M0	6 (5,9)
T1-2N1M0	3 (3,0)
T2 por compromiso de pleura visceral	7 (6,9)
T3 por nódulo satelital	3 (3,0)
Otros	80 (81,2)

IQR: rango intercuartílico; *Conversión a cirugía abierta en 7 pacientes que se iniciaron por videotoracoscopia; ** Sistema de estadificación tumor, ganglio linfático, metástasis (TNM), 8ª clasificación.

El abordaje quirúrgico mínimamente invasivo se completó en 97 (96%) pacientes, de los cuales el 56,4% se realizaron por toracoscopia uniportal y el 39,6% multipuerto; solo 4 pacientes fueron intervenidos por toracotomía. La tasa de conversión fue del 6,9%, en su mayoría por lesiones vasculares. No se describió mortalidad intraoperatoria. La lobectomía fue el procedimiento escogido en el 70,3% de los casos, seguido de las resecciones pulmonares sublobares no anatómicas (cuña pulmonar) en el 14,8%, segmentectomía anatómica en el 11,9% y neumonectomía en el 3%.

A 97 (96%) pacientes se les realizó algún tipo de linfadenectomía mediastinal. Las estaciones 11 y 10 fueron las más resecadas en el 66,3% y 67,3% de los procedimientos, respectivamente. Por último, la estación 7 fue resecada en 64,4% de los casos.

Se reintervinieron 5 (5%) pacientes, 4 toracostomías cerradas por neumotórax residual y un paciente por hemotórax drenado por toracoscopia.

Hubo complicaciones en 15 (14,9%) pacientes y se clasificaron según la escala de Clavidién-Dindo (17). Entre las más frecuentes se encontraron las arritmias cardíacas transitorias en el 5%, enfisema subcutáneo en el 3%, insuficiencia renal aguda en 1 paciente y un caso de isquemia esofágica documentada por endoscopia, que no requirió intervenciones quirúrgicas ni endoscópicas terapéuticas (tabla 2).

Tabla 2. Complicaciones posoperatorias

Complicación	n (%)	Clavidién-Dindo (Grado)
Infección	0 (0)	-
Hemotórax	1 (1)	IIIb
IRA posoperatoria	1 (1)	II
Isquemia esofágica	1 (1)	IIIa
Enfisema subcutáneo	3 (3)	I
Neumotórax	4 (4)	IIIa
Arritmias	5 (5)	II
Reintervención	5 (5)	IIIb

IRA: infección respiratoria aguda.

El tipo histológico dominante fue el adenocarcinoma con 90 (89,1%) pacientes, seguido por el carcinoma escamocelular en 7 (6,9%) pacientes y el

adenocarcinoma en 4 pacientes (tabla 1). Veintiséis (25,7%) pacientes fueron estudiados para la presencia del ligando 1 de muerte programada (PDL1), de los cuales 4 (15,4%) fueron positivos. Dieciocho (17,8%) pacientes se estudiaron para mutaciones del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el 50% de ellos positivos para esta mutación. Ninguno de los 26 pacientes con estudio del gen para la expresión de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK) tuvo rearreglos. Se informó diseminación por espacios aéreos (STAS) en 13 (12,9%) pacientes.

Entre los subtipos histológicos del adenocarcinoma, el patrón acinar se encontró en 64 (71,1%) pacientes, seguido por el patrón lepidico en 59 (65,6%), el patrón sólido en 22 (24,4%), un patrón micropapilar en 19 (21,1%), papilar en 17 (18,9%), un patrón mucinoso en 5 (5,6%) y un patrón entérico en 4 (4,4%). El reporte de la nueva clasificación de los grados de diferenciación celular de la IASLC fue así: 33 (36,7%) pacientes con grado 1, 36 (40%) con grado 2 y 20 (22,2%) con grado 3. No se pudo obtener el grado de diferenciación celular en un paciente.

De los pacientes incluidos, 8 (7,9%) tenían un estadio patológico 0, 83 (82,2%) estadio I y 10 (9,9%) estadio II (tabla 1). Quince (14,9%) pacientes recibieron quimioterapia adyuvante; de estos, uno

se encontraba en el estadio IA3, 7 en estadio IB y 7 en estadio IIB. Los esquemas de terapia sistémica adyuvante administrados fueron: platino con pemetrexed en 7 pacientes, platino con paclitaxel en 4 pacientes y los siguientes esquemas en un paciente cada uno: cisplatino con vinorelbina, cisplatino con gemcitabina, cisplatino con pembrolizumab y paclitaxel con pembrolizumab. Ningún paciente recibió neoadyuvancia ni radioterapia.

Análisis de supervivencia

Con respecto al estadio, en el análisis univariante se encontró una asociación estadísticamente significativa entre recaída y estadio II con HR=11,01 [IC_{95%} 2,91-41,56] ($p<0,001$). Además, al evaluar las características especiales del TNM, se encontró una asociación entre los pacientes con recaída y estadios localmente avanzados operables (T3N0M0) con HR=5,19 [IC_{95%} 1,08-25,01] ($p=0,040$), y pacientes con T2 por compromiso de la pleura visceral con HR=6,89 [IC_{95%} 1,75-27,20] ($p=0,006$). Además, se encontró que los pacientes que fueron llevados a procedimiento quirúrgico y que no tenían compromiso ganglionar N1 tuvieron mejor SLE HR=0,02 [IC_{95%} 0,003-0,16] ($p<0,001$) (tabla 3).

Tabla 3. Ajuste del modelo de riesgos proporcionales de Cox para supervivencia libre de enfermedad (SLE)

Característica	Univariado		Multivariado	
	HR [IC _{95%}]	Valor p	HR [IC _{95%}]	Valor p
Edad	1,01 [0,95-1,07]	0,729	1,00 [0,94-1,06]	0,949
Sexo				
Mujer	Ref.		Ref.	
Hombre	0,82 [0,23-2,90]	0,753	1,01 [0,26-3,88]	0,988
Micropapilar				
No	Ref.		Ref.	
Sí	3,66 [1,02-16,10]	0,046	4,10 [1,04-16,21]	0,044
T2 por compromiso pleural				
No	Ref.		Ref.	
Sí	6,89 [1,75-27,20]	0,006	7,77 [1,90-31,82]	0,004
Estadio II				
No	Ref.			
Sí	11,01 [2,91-41,56]	<0,001		
T1-2N1M0				
No	0,02 [0,003-0,16]	<0,001		
Sí	Ref.			
T3N0M0				
No	Ref.			
Sí	5,19 [1,08-25,01]	0,040		

HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de Confianza; Ref: referencia

Por otra parte, en nuestra serie, la única asociación que se encontró con el fallecimiento de los pacientes en el análisis univariado y multivariado fue la recaída con HR=6,23 [IC_{95%} 1,40 - 27,83] ($p=0,017$) y HR=6,07 [IC_{95%} 1,05-34,89] ($p=0,043$), respectivamente ([tabla 4](#)).

Tabla 4. Ajuste del modelo de riesgos proporcionales de Cox para la supervivencia global (SG)

Característica	Univariado		Multivariado	
	HR [IC _{95%}]	Valor p	HR [IC _{95%}]	Valor p
Edad	1,03 [0,95-1,11]	0,455	1,02 [0,95-1,10]	0,531
Sexo				
Mujer	Ref.		Ref.	
Hombre	0,93 [0,21-4,16]	0,926	1,10 [0,23-5,14]	0,904
Micropapilar				
No	Ref.		Ref.	
Sí	2,99 [0,67-13,38]	0,152	1,99 [0,41-9,67]	0,393
T2 por compromiso pleural				
No	Ref.		Ref.	
Sí	2,17 [0,26-18,05]	0,473	0,64 [0,57-7,15]	0,715
Recaída				
No	Ref.		Ref.	
Sí	6,23 [1,40-27,83]	0,017	6,07 [1,05-34,89]	0,043
Estadio II				
No	Ref.			
Sí	3,69 [0,71-19,06]	0,119		
T1-2N1M0				
No	0,15 [0,018-1,24]	0,078		
Sí	Ref.			
T3N0M0				
No	Ref.			
Sí	2,38 [0,29-19,79]	0,423		

HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de Confianza; Ref.: referencia

La mediana del tiempo de seguimiento fue de 39,9 meses. La SLE a 1 y 3 años fue de 99% y 94%, respectivamente ([figura 1A](#)). Las curvas de Kaplan-Meier mostraron que los pacientes con estadio II ($P<0,001$), T3N0M0 ($P=0,022$), pacientes con cualquier T pero N1 ($P<0,001$) y pacientes con T2 por compromiso de la pleura ($P=0,001$) tuvieron una peor SLE ([figura 1A-F](#)). El único patrón histológico que se asoció a peor SLE fue el micropapilar ($P=0,033$). No se encontró una relación negativa entre el STAS y SLE ($P=0,130$) ([figura 1A-F](#)). La SLE a 3 años de los pacientes con estadios 0, I y II fue de 100%, 97% y 58%, respectivamente.

En el estudio aquí expuesto, la SG a 3 años fue del 94% ([figura 2A](#)). Con una supervivencia por estadios del 100%, 96% y 78% para los estadios 0, I y II, respectivamente. Al revisar la SG de los pacientes con y sin recaída fue de 78% y 96%, respectivamente ([figura 2B](#)).

En los subgrupos de pacientes con adenocarcinoma ($n=90$), las curvas de Kaplan-Meier de SLE y SG no mostraron una diferencia estadística significativa en relación con los grados 1, 2 y 3 de diferenciación, según la nueva clasificación de la IASLC ([figura 2C-2D](#)).

En el análisis multivariado, que incluyó variables como edad, sexo, patrón micropapilar y T2 por compromiso pleural, se encontró que pertenecer a la categoría T2 por compromiso pleural HR=7,77 [IC_{95%} 1,90-31,82] ($p=0,004$) y tener un patrón micropapilar HR=4,10 [IC_{95%} 1,04-16,21] ($p=0,044$) fueron variables independientes de una peor supervivencia libre de enfermedad ([tabla 3](#)).

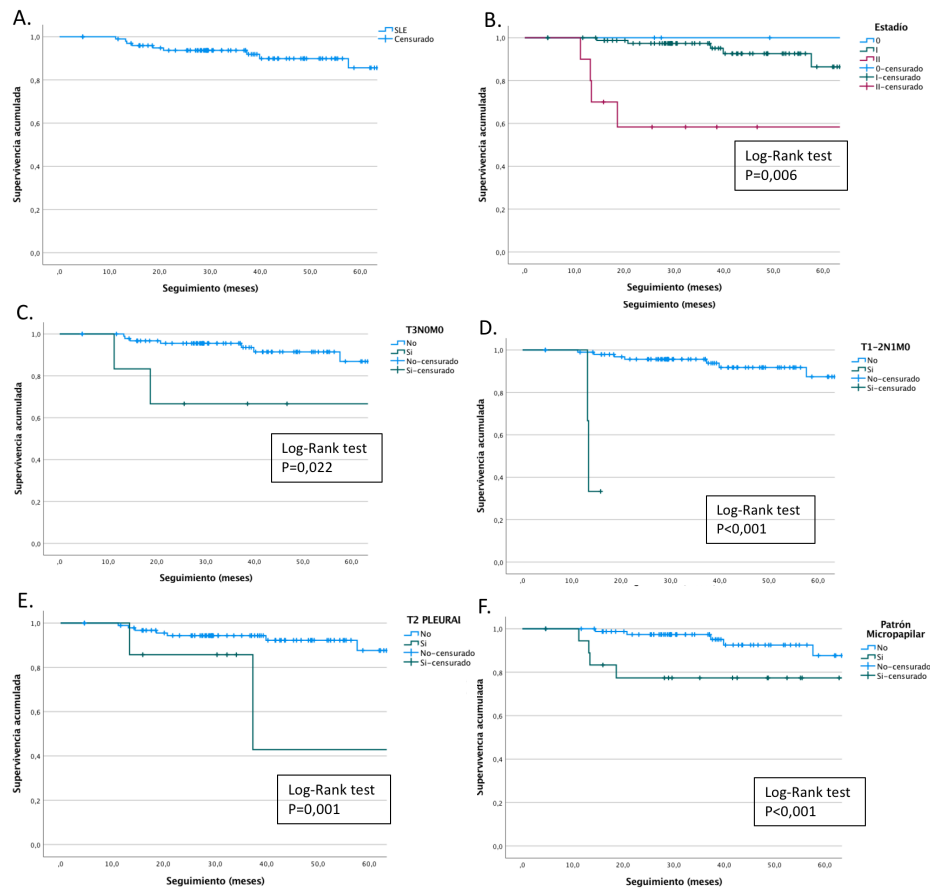


Figura 1. Curvas Kaplan-Meier de SLE. A. Todos los pacientes. B. Según el estadio. C. Pacientes T3N0M0. D. Pacientes con cualquier T pero N1. E. Pacientes con T2 por compromiso de la pleura. F. Pacientes con patrón micropapilar. Comparación según la prueba de *log-rank*.

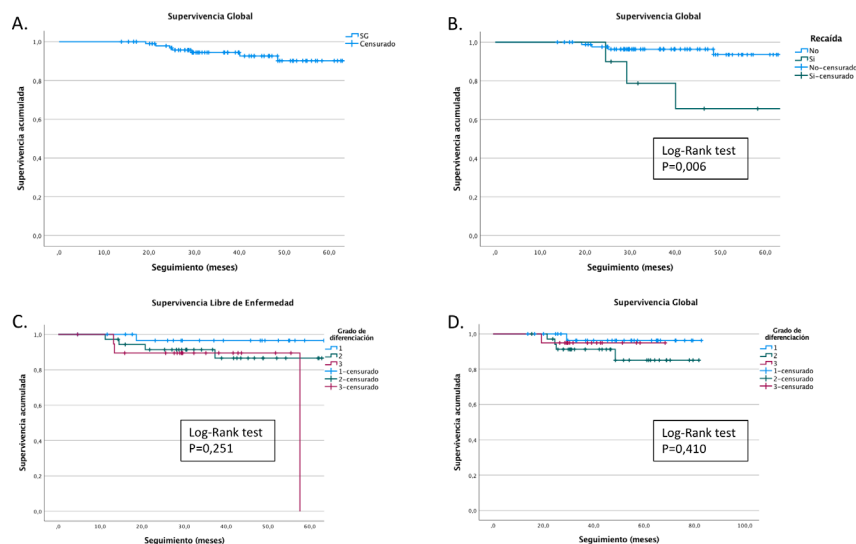


Figura 2. Curvas Kaplan-Meier de supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE). A. SG de todos los pacientes. B. SG de los pacientes con o sin recaída. C-D. Supervivencia libre de enfermedad (SLE) y SG según el grado de diferenciación de la nueva clasificación de la Asociación Internacional para el Estudio de Cáncer de Pulmón (IASLC). Comparación según la prueba de *log-rank*.

Discusión

En este estudio retrospectivo multicéntrico realizado en Bogotá se encontró que la SG a 3 años fue de 94%; resultado comparable con la SG informada por Dong *et al.* (18) de 86,5% en pacientes con cáncer de pulmón estadio temprano, mayores de 70 años y llevados a cirugía con intención curativa. Adicionalmente, en la propuesta para la octava edición de la clasificación TNM hecha por la IASLC (19), los pacientes con estadios IA1 y IIB presentaron SG a 2 años de 94% y 72%, respectivamente. En la serie aquí expuesta, la SG a 3 años de los pacientes con estadio I fue de 96%, mientras que para aquellos con estadio II fue de 78%.

El estadio patológico del cáncer de pulmón es una de las variables de pronóstico más importantes (19). En este estudio, a pesar de encontrar esta asociación solo en la SLE, se encontraron algunas asociaciones de características especiales del pTNM como T3N0M0 y pacientes con cualquier T pero N1. Estas características las tienen únicamente los pacientes con estadio IIB, el estadio más alto incluido en esta serie.

En la revisión de los descriptores del T de la octava edición del TNM para el cáncer de pulmón (20), la IASLC posiciona la invasión pleural dentro del descriptor T2 y menciona que esta característica empeora el pronóstico de los pacientes. En su metaanálisis, Huang, *et al.* (21) concluyeron que la invasión a la pleura visceral es un factor de pobre pronóstico, independientemente del tamaño, y está relacionado con la recurrencia. Jiang, *et al.* (22) en otro metaanálisis con 27 171 sujetos encontraron clara asociación de la invasión pleural con la mortalidad de estos pacientes. Los datos del estudio aquí descrito mostraron que los pacientes con tumores T2 con invasión pleural tuvieron asociación estadísticamente significativa con la recaída tumoral en los análisis univariado y multivariado, pero sin asociación con mortalidad. Este hallazgo es muy similar a lo encontrado por Cruz, *et al.* (23) en un estudio retrospectivo en Portugal con 102 pacientes con cáncer de pulmón llevados a cirugía con intención curativa, en quienes la invasión pleural, los estadios IIIA y la ubicación de la neoplasia por fuera del lóbulo inferior derecho estuvieron asociados a recurrencia.

En el presente trabajo, el adenocarcinoma fue el tipo de CPCNP más frecuentemente llevado a cirugía

en el periodo examinado. Similar a lo documentado por Cruz, *et al.* (23), quienes encontraron que el 61,8% de los pacientes con estadio temprano correspondieron a adenocarcinoma.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2015 agregó el concepto de *diseminación por espacios aéreos* (STAS, por sus siglas en inglés) en el cáncer de pulmón. Se observan histológicamente como estructuras micropapilares, nidos sólidos o células aisladas diseminadas dentro de los espacios aéreos más allá del límite del tumor primario (22,24). Esta forma de diseminación se ha asociado con aumento de la recaída en pacientes con adenocarcinomas pulmonares en estadio I sometidos a resecciones sublobares no anatómicas (25,26), o a otros factores de mal pronóstico, como metástasis ganglionares, a distancia y altos grados histológicos (27). A pesar de esto, la presencia de STAS en la serie aquí descrita no mostró asociación estadísticamente significativa con la recaída de la enfermedad ni con mortalidad.

En artículos de los últimos años se han planteado diferentes métodos de graduación histológica, sobre todo para el adenocarcinoma invasivo de pulmón. En 2004, la clasificación de los subtipos histológicos del cáncer de pulmón realizada por la OMS mencionaba al micropapilar como una variante rara en la discusión. Posteriormente, se publicaron estudios en los que el adenocarcinoma micropapilar presentaba peores desenlaces, sobre todo en pacientes con estadios tempranos (28); el pronóstico descrito era similar al adenocarcinoma de patrón sólido, como lo encontraron Sica, *et al.* (29) quienes describieron una supervivencia libre de enfermedad a 5 años de 73%, 84% y 92% para pacientes con subtipos micropapilar/sólido, acinar/papilar y patrón lepidico, respectivamente. En 2011 la IASLC, la Asociación Americana del Tórax (ATS) y la Sociedad Europea Respiratoria (ERS) (30) propusieron una clasificación para los adenocarcinomas basados en los subtipos histológicos: lepidico, acinar, papilar y sólido, y se agregó el micropapilar como subtipo histológico. En 2014, basados en la clasificación histológica de 573 pacientes con adenocarcinoma, Hung *et al.* (31) mostraron que estos subtipos histológicos tenían impacto en supervivencia y en recurrencia.

Nuevamente se demostró por estos autores que los pacientes con adenocarcinoma de patrón sólido y micropapilar presentaron los peores desenlaces oncológicos. Todo esto llevó a que en 2020,

Moreira *et al.* (32) propusieran una nueva forma de graduación histológica del adenocarcinoma derivada de la combinación del patrón histológico predominante, además de la presencia o ausencia de al menos el 20% de patrones histológicos de alto grado (sólido, micropapilar o patrones glandulares complejos y cribiformes) en el tumor. Dichos autores no encontraron que características como el grado nuclear, las mitosis, la atipia celular y la diseminación por espacios aéreos (STAS) contribuyeran al pronóstico; sin embargo, hicieron la salvedad de que estas características están asociadas a patrones de más alto grado, por lo que puede haber sesgo. En el estudio aquí publicado no se encontró asociación estadística entre el grado histológico del adenocarcinoma según la nueva clasificación de la IASLC y la recaída tumoral, pero sí se encontró que la presencia de patrón micropapilar en el tumor se asocia a recurrencia tumoral en la población incluida.

Las limitaciones de este estudio están relacionadas con que es retrospectivo, con datos basados en registros clínicos, por lo que puede incurrir en sesgo de pérdida de datos y sesgo de información. No se hizo un cálculo de tamaño de muestra debido a que se reclutaron todos los pacientes que cumplieron criterios de elegibilidad; sin embargo, esto puede derivar en que las asociaciones encontradas no tengan el suficiente poder (33,34). Al incluir tres instituciones, los abordajes de los procedimientos quirúrgicos varían por centro (toracoscopia uniportal o multipuerto), y las patologías son revisadas por diferentes especialistas, lo cual puede ocasionar variabilidad interobservador. Los resultados de la

regresión de Cox deben ser tomados con cautela, dado el carácter exploratorio de los mismos. Otra limitación es el número pequeño de pacientes, a pesar de ser multicéntrico, lo cual está relacionado con el bajo porcentaje de personas diagnosticadas en estadios tempranos en Colombia, debido a la falta de un programa nacional de cribado de cáncer de pulmón, entre otros factores. Además, no se obtuvo información completa de la biología molecular de la población, debido a que en los primeros años del periodo de recolección no se realizaban de rutina estos estudios en estadios tempranos. Sin embargo, es el primer estudio en el país que describe los desenlaces y los factores asociados al pronóstico de los pacientes con CPCNP y aporta información sobre el cáncer de pulmón temprano en Latinoamérica.

Conclusión

El estadio en el cáncer de pulmón es una de las variables más importantes relacionadas con supervivencia libre de enfermedad y mortalidad. Al realizar un análisis univariado se encontró que en los pacientes del estudio esto no fue diferente a lo descrito en la literatura mundial, con diferencias estadística significativas en la SLE entre los estadios 0-I y II. También se encontró que pertenecer a la categoría T3, la invasión tumoral a la pleura visceral y la presencia de N1 están relacionados con peor SLE.

La SG fue estadísticamente afectada de forma negativa cuando los pacientes presentaron recaída tumoral.

Referencias

- 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. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- National Cancer Institute. Cancer stat facts: Lung and bronchus cancer. Surveillance, epidemiology, and end results program (SEER) [Internet]. 2021. [citado: 2022 jul 15]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>
- Pan American Health Organization (PAHO). The burden of cancer in the Region of the Americas, 2000-2019. ENLACE data portal [Internet]. 2021. [citado: 2022 jul 18]. Available from: <https://www.paho.org/en/enlace/burden-cancer>
- The Global Cancer Observatory. GLOBOCAN 2020. International Agency Research on Cancer. 2020;509:1-2. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
- Cuenta de Alto Costo. Situación del cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia 2021 [Internet]. 2022 [citado: 2022 ago 21]. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/site/publicaciones/situacion-del-cancer-en-la-poblacion-adulta-atendida-en-el-sgsss-de-colombia-2021/?1661224144066>
- Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer.* 2001;31(2-3):139-48. [https://doi.org/10.1016/S0169-5002\(00\)00181-1](https://doi.org/10.1016/S0169-5002(00)00181-1)
- DynaMed. Non-small cell lung cancer. EBSCO Information Services [internet]. [citado: 2022 jul 25]. Available from: <https://www.dynamed.com/condition/non-small-cell-lung-cancer>
- Duma N, Santana-Dávila R, Molina JR. Non-small cell lung cancer: Epidemiology, screening, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(8):1623-40. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.01.013>
- Mao Y, Yang D, He J, Krasna MJ. Epidemiology of lung cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2016;25(3):439-45. <http://dx.doi.org/10.1016/j.soc.2016.02.001>
- Alarcón ML, Brugués R, Carvajal C, Vallejo C, Beltrán R. Características de los pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña en el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá. *Rev. Colomb. Cancer.* 2021;25(2). <https://doi.org/10.35509/01239015.706>
- Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de colon y recto. Guía N° 20 [GPC en internet]. Bogotá, D.C.: MinSalud; 2017 [citado: 2022 jul 18]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/gpc-pacientes-cancer-colon.pdf>
- Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica para la detección y manejo de lesiones precancerosas de cuello uterino. Guía para pacientes y cuidadores. Colombia 2014.
- Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica para tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama. Segunda edición. Guía N° 19 [GPC en internet]. Bogotá, D.C.: MinSalud; 2017. [citado: 2022 jul 18]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/gpc-pacientes-cancer-mama.pdf>
- Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica para la detección temprana, diagnóstico, estadificación y tratamiento del cáncer de pulmón. Guía para pacientes y cuidadores o padres y cuidadores. Colombia 2014.
- Cardona AF, Mejía SA, Viola L, Chamorro DF, Rojas L, Ruiz-Patiño A, *et al.* Lung cancer in Colombia. *J Thorac Oncol.* 2022;17(8):953-60. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.02.015>
- Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo. Situación del cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia 2019. Bogotá: Cuenta de Alto Costo [CAC]; 2020.
- Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205-13. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae>
- Dong B, Wang J, Zhu X, Chen Y, Xu Y, Shao K, *et al.* Comparison of the outcomes of stereotactic body radiotherapy versus surgical treatment for elderly (≥ 70) patients with early-stage non-small cell lung cancer after propensity score matching. *Radiat Oncol.* 2019;14(1):195. <https://doi.org/10.1186/s13014-019-1399-5>
- Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, *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. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009>
- Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, Ball D, Kim J, Lyons G, *et al.* The IASLC lung cancer staging project: Proposals for the revisions of the t descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;10(7):990-1003. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000559>
- Huang H, Wang T, Hu B, Pan C. Visceral pleural invasion remains a size-independent prognostic factor in stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2015;99(4):1130-9. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2014.11.052>
- Jiang L, Liang W, Shen J, Chen X, Shi X, He J, *et al.* The impact of visceral pleural invasion in node-negative non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2015;148(4):903-11. <https://doi.org/10.1378/chest.14-2765>
- Cruz C, Afonso M, Oliveiros B, Pêgo A. Recurrence and risk factors for relapse in patients with non-small cell lung cancer treated by surgery with curative intent. *Oncology.* 2017;92(6):347-52. <https://doi.org/10.1159/000458533>
- Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, *et al.* The 2021 WHO classification of lung tumors: Impact of advances since 2015. *J Thorac Oncol.* 2022;17(3):362-87. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.11.003>
- Kadota K, Nitadori JI, Sima CS, Ujiie H, Rizk NP, Jones DR, *et al.* Tumor spread through air spaces is an important pattern of invasion and impacts the frequency and location of recurrences after limited resection for small stage I lung adenocarcinomas. *J Thorac Oncol.* 2015;10(5):806-14. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000486>
- Ikeda T, Kadota K, Go T, Misaki N, Haba R, Yokomise H. Segmentectomy provides comparable outcomes to lobectomy for stage IA non-small cell lung cancer with spread through air spaces. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2023;35(1):156-63. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2022.02.001>

27. Warth A. Spread through air spaces (STAS): a comprehensive update. *Transl Lung Cancer Res.* 2017;6(5):501-7. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2017.06.08>
28. Yoshizawa A, Motoi N, Riely GJ, Sima CS, Gerald WL, Kris MG, *et al.* Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases. *Mod Pathol.* 2011;24(5):653-64. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.232>
29. Sica G, Yoshizawa A, Sima CS, Azzoli CG, Downey RJ, Rusch VW, *et al.* A grading system of lung adenocarcinomas based on histologic pattern is predictive of disease recurrence in stage I tumors. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(8):1155-62. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181e4ee32>
30. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe Y, *et al.* International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society: international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma: executive summary. *Proc Am Thorac Soc.* 2011;8(5):381-5. <https://doi.org/10.1513/pats.201107-042ST>
31. Hung JJ, Yeh YC, Jeng WJ, Wu KJ, Huang BS, Wu YC, *et al.* Predictive value of the International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification of lung adenocarcinoma in tumor recurrence and patient survival. *J Clin Oncol.* 2014;32(22):2357-64. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.50.1049>
32. Moreira AL, Ocampo PSS, Xia Y, Zhong H, Russell PA, Minami Y, *et al.* A grading system for invasive pulmonary adenocarcinoma: A proposal from the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee. *J Thorac Oncol.* 2020;15(10):1599-610. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.06.001>
33. Gueyffier F, Cucherat M. The limitations of observation studies for decision making regarding drug's efficacy and safety. *Therapie.* 2019;74(2):181-5. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2018.11.001>
34. Wang MT, Bolland MJ, Grey A. Reporting of limitations of observational research. *JAMA Intern Med.* 2015;175(9):1571-2. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.2147>

ARTÍCULO ORIGINAL

Incidencia de la enfermedad injerto contra huésped aguda en los pacientes con trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de donante HLA idéntico intrafamiliar en un centro hospitalario

Incidence of acute graft-versus-host disease in the patients with matched sibling donor hematopoietic stem cell transplant at a medical center

Angie Paola Guarín-Castañeda¹, Gloria Elena Mora-Figueroa¹, Enrique Pedraza-Mesa¹, Javier Leonardo Figueroa-Camacho¹, Óscar Javier Peña-Ardila¹, María José López-Mora², Paula Lucía Pinzón-Leal¹, César Augusto Lamadrid-Sastre³, Gustavo Adolfo López-Castañeda³, Francy Licet Villamizar-Gómez⁴, Carlos Fernando Gómez-Calçetero¹, Mauricio Efraín Gómez-Ortiz (QEPD)¹, Sergio Felipe Ardila¹, Herman Esguerra⁵

¹ Hematología, Clínica de Marly, Bogotá, D. C., Colombia.

² Infectología, Clínica de Marly, Bogotá, D. C., Colombia.

³ Medicina General, Clínica de Marly, Bogotá, D. C., Colombia.

⁴ Epidemiología Clínica, Clínica de Marly, Bogotá, D. C., Colombia.

⁵ Oncología, Radioterapia, Clínica de Marly, Bogotá, D. C., Colombia.

Fecha de sometimiento: 11/07/2021

Fecha de aceptación: 20/09/2022

Disponible en internet: 29/06/2023

Citación:

Guarín-Castañeda AP, Mora-Figueroa GE, Pedraza-Mesa E, Figueroa-Camacho JL, Peña-Ardila OJ, López-Mora MJ, *et al.* Incidencia de la enfermedad injerto contra huésped aguda en los pacientes con trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de donante HLA idéntico intrafamiliar en un centro hospitalario. Rev Col Cancerol. 2023;27(2):251-9. <https://doi.org/10.35509/01239015.893>

Conflictos de interés:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Correspondencia:

Gloria Elena Mora-Figueroa

Hematología, Clínica de Marly, Bogotá, D. C., Colombia.

Correo electrónico: elenamorafigueroa@gmail.com

Abstract

Objective: Acute graft-versus-host disease (aGVHD) is one of the complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT). This study aims to describe the incidence and prognostic factors of aGVHD in adult patients receiving matched sibling donor AHSCT.

Methods: Between 2015 and 2018, a retrospective cohort study was carried out with patients undergoing AHSCT from matched sibling donor at a medical center in the city of Bogotá, Colombia.

Results: The incidence of aGVHD was 59.79 % (n=58). In the univariate and multivariate Cox regression analysis, the female sex of the donor was a prognostic factor ($p=0.04$ and $p=0.004$, respectively). Likewise, myeloablative conditioning (HR=2.43, $p=0.0230$), prophylaxis other than cyclophosphamide (HR=2.48, $p=0.0290$), and donor age (HR=1.02, $p=0.0200$) were evidenced as independent predictors of aGVHD. Regarding relapse-free survival after one year, the difference between patients with aGVHD and without aGVHD was 90.51% and 63.94%, respectively ($p=0.0014$). Similarly, it was found that patients with aGVHD GI-II had an overall survival of 85.71%, while patients with GVHD GIII-IV had a lower rate of 63.64% ($\chi^2=0.0633$).

Conclusions: The incidence of aGVHD in our study is similar to those found in previous studies. The development of aGVHD decreased the risk of relapse and impacted the one-year progression-free survival, but overall survival improvement was limited to patients with aGVHD GI-II.

Key words: Graft vs host disease, hematopoietic stem cell transplantation, donor selection

Resumen

Objetivo: Una de las complicaciones del trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos es la enfermedad injerto contra huésped aguda (EICHa). El objetivo de este estudio es describir su incidencia y factores de riesgo en una cohorte de pacientes adultos receptores de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de donante HLA idéntico intrafamiliar (Alo-TPH DFI, por sus siglas en inglés).

Métodos: Se realizó un estudio de cohorte descriptiva histórica que incluyó pacientes que recibieron Alo-TPH DFI entre 2015 y 2018 en un centro médico de Bogotá, Colombia.

Resultados: El 59,79 % ($n=58$) de los pacientes manifestó EICHa. En el análisis de regresión de Cox, univariado y multivariado, el sexo femenino del donante se presentó como un factor pronóstico con diferencias estadísticas significativas ($p=0,0400$ y $p=0,0040$, respectivamente). Se evidenciaron como predictores independientes de la EICHa al año del trasplante el acondicionamiento mieloablativo ($HR=2,43$, $p=0,0230$), la profilaxis que no incluyera ciclofosfamida ($HR=2,48$, $p=0,0290$) y la edad del donante ($HR=1,02$, $p=0,0200$). Sobre la supervivencia libre de recaída al año, se halló diferencia entre los pacientes con EICHa y sin EICHa con 90,51 % y 63,94 %, respectivamente ($p=0,0014$). Así mismo, se encontró que los pacientes con EICHa GI-II tuvieron una supervivencia global (SG) del 85,71 %, mientras que en los pacientes con EICHa GIII-IV fue del 63,64 % ($\chi^2=0,0633$).

Conclusiones: La incidencia de EICHa en este trabajo es similar a la encontrada en estudios previos. El desarrollo de EICHa disminuyó el riesgo de recaída e impacto en la supervivencia libre de progresión a un año, pero la mejoría en la SG se limitó a los pacientes con EICHa grados I y II.

Palabras clave: enfermedad injerto contra huésped, trasplante de células madre hematopoyéticas, selección de donante

Introducción

El trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos es una herramienta valiosa para el tratamiento de las enfermedades hematológicas. Entre las complicaciones inmunológicas inherentes al procedimiento se resalta la enfermedad injerto contra huésped (EICH) como una de las principales causas de morbilidad y de mortalidad.

La EICH es consecuencia de la respuesta inmunitaria desencadenada principalmente por los linfocitos T del donante, al reconocer los antígenos del receptor como ajenos (1). Se clasifica como aguda o crónica de acuerdo con sus manifestaciones clínicas. La EICH aguda (EICHa) afecta principalmente la piel, el tracto gastrointestinal y el hígado (2). Entre sus manifestaciones en la piel se incluyen la descamación generalizada y el *rash* maculopapular, que puede progresar hasta llegar a la formación de vesículas/bulas. El compromiso gastrointestinal puede ser alto o bajo, el alto se presenta usualmente con náuseas, vómito, anorexia y dispepsia; mientras que el bajo se caracteriza por diarrea, dolor abdominal y eventualmente hematoquecia. La afectación hepática se manifiesta principalmente con elevación de bilirrubinas, aunque en ocasiones se puede presentar con elevación aislada de transaminasas (3).

La EICHa se clasifica según el tiempo transcurrido entre el trasplante y su aparición: hiperaguda, cuando ocurre en los primeros 14 días; clásica, entre el día

15 y el día 100; de presentación tardía, después del día 100 de trasplante (4). De esta manera, la división entre la EICHa y la EICH crónica (EICHc) está dada exclusivamente por las características clínicas y no por el tiempo de aparición.

Se calcula que la incidencia de la EICHa en el trasplante alogénico oscila entre un 30 % y un 50 % (5), y depende de múltiples factores (6,7); el tipo de donante es uno de los más influyentes (8). El riesgo de EICHa es menor con el uso del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de donante HLA idéntico intrafamiliar (Alo-TPH DFI, por sus siglas en inglés), que con donantes alternativos, como son los donantes no relacionados o los donantes haploidénticos.

Hay diferentes escalas para la evaluación de la EICHa, entre las que se destacan la clasificación de Glucksberg, la del *International Bone Marrow Transplant Registry* (IBMTR) y la del *The Mount Sinai Acute GVHD International Consortium* (MAGIC). En estas escalas se asigna a cada órgano afectado una puntuación que se correlaciona con su gravedad, y la sumatoria de los sistemas comprometidos se correlaciona con la mortalidad no asociada a recaída. En la clasificación de Glucksberg se asigna una gradación global entre I y IV, y es la IV la más severa. Al hacer el análisis según el grado de la EICHa en el Alo-TPH DFI, las formas más severas (Glucksberg III-IV) se presentan en el 16 % de los pacientes (9). Lo anterior se traduce en un

aumento en la estancia hospitalaria, incrementos en los costos de la atención y en la mortalidad (10,11).

Según el informe anual del Instituto Nacional de Salud de Colombia, en 2017 se realizaron 369 trasplantes alogénicos de precursores hematopoyéticos, de los cuales 121 correspondieron a un donante haploidéntico. Esto demuestra que el Alo-TPH DFI es la modalidad más frecuente de trasplante alogénico, pero la información relacionada con la incidencia de EICHa es escasa. Se considera de interés nacional y regional establecer la incidencia de EICHa en los pacientes llevados a Alo-TPH DFI, identificar sus posibles factores de riesgo y su relación con la mortalidad.

El objetivo de este estudio es describir la incidencia, las características clínicas y los factores de riesgo de EICHa en los pacientes adultos receptores de Alo-TPH DFI, atendidos en la Unidad de Trasplante de Precursores Hematopoyéticos en la Clínica de Marly en el periodo de 2015 a 2018.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio de cohorte descriptiva histórica de los pacientes adultos sometidos a Alo-TPH DFI, entre 2015 y 2018, en la Unidad de Trasplante de Precursores Hematopoyéticos de la Clínica de Marly, en Bogotá, Colombia. Los pacientes ingresaron a la cohorte a partir del día del trasplante y se realizó seguimiento hasta el día +365, para valoración de SG, de supervivencia libre de recaída y de desarrollo de EICHa. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años de edad y se excluyeron los de segundos trasplantes o aquellos con seguimiento incompleto. Una vez cumplidos los criterios de elegibilidad, se extrajo la información de la historia clínica. Se realizó un análisis descriptivo de las principales variables clínicas.

Se analizaron los factores de riesgo para EICHa provenientes del paciente y del donante, tales como: la enfermedad de base, la edad del paciente y del donante, el sexo del paciente, el número de gestaciones previas del donante, el estado IgG para citomegalovirus (CMV) tanto del paciente como del donante, la funcionalidad según la escala de Karnofsky, la estimación del riesgo de mortalidad en candidatos a trasplante alogénico de la EBMT (*European Society for Blood and Marrow Transplantation*), comorbilidades según el índice de Sorrow (12) y la escala de riesgo de la enfermedad evaluada por medio del DRI (*Disease*

Risk Index) (13). En cuanto a los factores relacionados con el trasplante se incluyeron la intensidad del acondicionamiento, la profilaxis para EICH y la dosis de células CD34 infundidas. Las complicaciones asociadas al tratamiento de EICHa fueron clasificadas de acuerdo con los criterios del CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) versión 5 del NCI (*National Cancer Institute*) (14). Para la evaluación de la severidad de EICHa se utilizó la clasificación de Glucksberg, resaltando que otros criterios de medición, como los del MAGIC no eran ampliamente utilizados para el momento de atención de los pacientes (3).

Análisis estadístico

Se realizó un análisis de tipo descriptivo. Las variables cualitativas se resumieron por medio de frecuencias y porcentajes y las variables cuantitativas en medianas y rangos intercuartílicos al presentar una distribución no normal. Para el análisis bivariado de la presencia de EICHa y sus factores pronósticos de tipo cuantitativo se usaron las pruebas t de Student o de Mann-Whitney dependiendo de su normalidad. Para los factores pronósticos de tipo cualitativo se utilizaron las pruebas de χ^2 o Fisher, según su distribución. Se consideró una diferencia significativa con un valor $p < 0,05$.

La curva de Nelson-Aalen se usó para presentar la probabilidad acumulada de EICHa al año del trasplante. Se utilizó un modelo univariado de Cox, con el fin de explorar los factores pronósticos significativos asociados con la incidencia acumulada de EICHa durante el primer año de trasplante. Los factores significativamente predictivos se utilizaron como entrada de la regresión de Cox multivariada. Se reportan los Hazard Ratio (HR) con sus respectivos intervalos de confianza al 95 % y los valores de p .

La SG y la supervivencia libre de recaída a los 100 días y al año se calcularon con el método de Kaplan-Meier. Se compararon las curvas de supervivencia según presencia o ausencia de EICHa y sus grados con la prueba de *log-rank* ($p < 0,20$). El análisis estadístico de la información se realizó en el *software* Stata versión 12.0.

Esta investigación se consideró sin riesgo, de acuerdo con lo establecido en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia. La investigación se aprobó en el Comité de Investigaciones de la Clínica de Marly en el Comité de Ética en Investigación de la Clínica de Marly.

Resultados

Durante el periodo de 2015 a 2018 se realizaron 106 trasplantes alogénicos de donante idéntico intrafamiliar; de ellos, se excluyeron nueve pacientes—cinco que tenían un trasplante previo y cuatro que no contaban con datos de seguimiento en la historia clínica—y quedaron 97 para análisis. La mediana de edad de los pacientes fue de 37 años (rango intercuartílico [RIC]=27-50) y la mediana de edad de los donantes fue de 35 años (RIC=25-47). Los dos diagnósticos más frecuentes fueron leucemia linfoblástica aguda (LLA) y leucemia mieloide aguda (LMA), en 42,27 % ($n=41$) y 26,80 % ($n=26$), respectivamente ([tabla 1](#)).

En las entidades neoplásicas hubo un DRI muy alto en el 2,06 % ($n=2$), alto en el 21,65 % ($n=21$) e intermedio en el 59,79 % ($n=58$). El 96,91 % ($n=94$) presentaron un índice Karnofsky del 100 % ([tabla 1](#)), y con respecto a las comorbilidades, el índice de Sorror fue de 0 en el 91,75 % ($n=89$) de los receptores. La quimioterapia de acondicionamiento más utilizada fue el esquema mieloablativo en un 79,38 % ($n=77$) ([tabla 2](#)). La fuente de progenitores hematopoyéticos fue exclusivamente sangre periférica, no manipulada.

En relación con la profilaxis de EICHa, se utilizó un esquema diferente según el año de trasplante: el más utilizado (78,35 %, $n=76$) fue la ciclosporina (CSA) en conjunto con el mofetil micofenolato (MMF) hasta el segundo semestre de 2017; después se cambió a ciclofosfamida (Cy) postrasplante, tacrolimus (Tac) y MMF (16,49 %, $n=16$) ([tabla 2](#)).

Enfermedad injerto contra huésped aguda (EICHa)

Durante el periodo de observación, 58 (59,79 %) pacientes desarrollaron EICHa, la cual fue confirmada histológicamente en 26 (44,83 %) pacientes. La EICHa se presentó antes del día 100 en 43 (74,14 %) pacientes.

Según la clasificación Glucksberg, los grados I y II se presentaron en 36 (37,11 %) pacientes mientras que los grados III y IV en 22 pacientes (22,68 %) ([tabla 3](#)). El compromiso intestinal fue el más frecuente, en el 42,27 % ($n=41$) de los pacientes, y en grados III y IV en 8 (5,15 % y 3,09 %, respectivamente).

Factores asociados al desarrollo de EICHa

De los pacientes que no desarrollaron EICHa, el 25,64 % ($n=10$) tenían donantes mujeres frente al 50,00 % ($n=29$) de donantes mujeres en el grupo que presentó EICHa ($p=0,016$). En cuanto a factores relacionados con la presencia de EICHa, no se encontraron diferencias estadísticas significativas en la edad del receptor ($p=0,391$), el sexo del receptor ($p=0,381$), el índice Karnofsky igual a 100 % ($p=0,563$), clasificación EBMT (de 0 a 3 vs. 4 a 6) ($p=0,393$), y el riesgo DRI comparando bajo o intermedio vs. alto o muy alto ($p=0,409$) ([tabla 1](#)).

Incidencia acumulada de EICHa durante el primer año de trasplante

La mediana en días del diagnóstico de EICHa fue de 65 (IC_{95%} 29-148) y el riesgo acumulado fue de 62,38 % (IC_{95%} 52,47-72,32 %) ([figura 1](#)). El sexo del donante, el tipo de acondicionamiento y de profilaxis EICHa presentaron asociación con la incidencia de la EICHa al día 365 postrasplante ([tabla 4](#)). El modelo de regresión de Cox univariado identificó al sexo del donante como un predictor de la EICHa al día 365 postrasplante. En el modelo multivariado de Cox, además del sexo femenino del donante (HR=2,25; IC_{95%} 1,28-3,95; $p=0,004$), el acondicionamiento mieloablativo (HR=2,43; IC_{95%} 1,13-5,26; $p=0,023$), la profilaxis diferente a la ciclofosfamida, tacrolimus y MMF (HR=2,84; IC_{95%} 1,11-7,24; $p=0,029$) y la edad del donante (HR=1,02; IC_{95%} 1,00-1,04; $p=0,020$) se evidenciaron como predictores independientes de EICHa al año del trasplante ([tabla 4](#)).

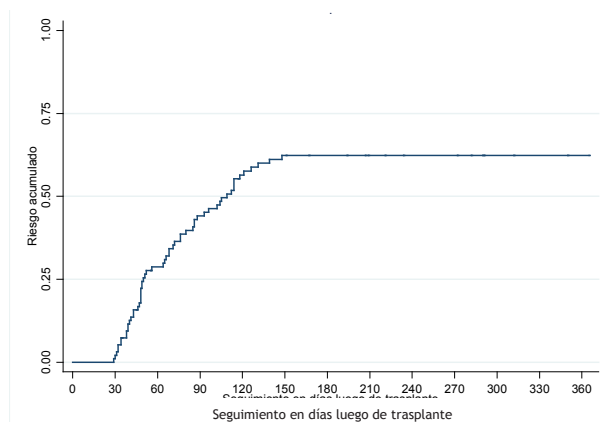


Figura 1. Riesgo acumulado de EICHa a un año en pacientes con trasplante alogénico intrafamiliar idéntico

Tabla 1. Características sociodemográficas (n=97)

Características sociodemográficas	Total (n=97) % (n)	Con EICHa (n=58) % (n)	Sin EICHa (n=39) % (n)	p
Edad del paciente, años mediana (RIC) ^a	37 (27-50)	39,5 (28-50)	34 (23-50)	0,391
Sexo del paciente, hombres ^b	58,76 (57)	55,17 (32)	64,10 (25)	0,381
Edad del donante, años, mediana (RIC) ^c	35 (25-47)	38 (26-47)	32 (24-48)	0,361
Sexo del donante, hombres ^b	59,79 (58)	50,00 (29)	74,36 (29)	0,016*
Paridad de las donantes, n=39 ^b	48,72 (19)	48,28 (14)	50,00 (5)	0,925
Características clínicas				
Diagnóstico				
Leucemia linfoblástica aguda	42,27 (41)	46,55 (27)	35,90 (14)	
Leucemia mieloide aguda	26,80 (26)	31,03 (18)	20,51 (8)	
Anemia aplásica	9,28 (9)	3,45 (2)	17,95 (7)	
Leucemia mieloide crónica	8,25 (8)	6,90 (4)	10,26 (4)	
Neoplasia de célula B madura	4,12 (4)	3,44 (2)	5,12 (2)	
Mielofibrosis primaria	2,06 (2)	1,72 (1)	2,56 (1)	
Micosis fungoide	2,06 (2)	3,45 (2)	0	
Otros	5,15 (5)	5,17 (3)	5,12 (2)	
Índice Karnofsky igual a 100 %**	96,91 (94)	98,28 (57)	94,87 (37)	0,563
Clasificación EBMT ^b				0,393
De 0 a 3	76,29 (74)	76,31 (46)	71,79 (28)	
De 4 a 6	23,71 (23)	20,69 (12)	28,21 (11)	
Riesgo DRI ^b				0,409
Bajo o intermedio	73,86 (65)	76,79 (43)	68,75 (22)	
Alto o muy alto	26,14 (23)	23,21 (13)	31,25 (10)	

CMV: citomegalovirus; EICH: enfermedad injerto contra huésped; RIC: rango intercuartílico; ^aprueba de U de Mann-Whitney; ^bprueba χ^2 ; ^cprueba t de Student; *diferencia estadística significativa; **prueba de Fisher.

Tabla 2. Características asociadas al trasplante (n=97)

Características (n=97) % (n)	Total (n=58) % (n)	Con EICHa (n=39) % (n)	Sin EICHa	p
Intensidad del esquema de acondicionamiento				
Mieloablativo	79,38 (77)	86,21 (50)	69,23 (27)	0,043
Intensidad reducida	20,62 (20)	13,79 (8)	30,77 (12)	
Células de CD34 infundidas, promedio (desviación estándar), en millones*	5,35 (1,68)	5,02 (1,61)	5,83 (1,69)	0,019
Esquema de profilaxis EICH				
CSA/MMF	78,35 (76)	86,21 (50)	61,54 (24)	
Cy/Tac/MMF	16,49 (16)	10,34 (6)	25,64 (10)	
Tac/MTX	4,12 (4)	1,72 (1)	7,69 (3)	
Tac/MMF	1,03 (1)	0	2,56 (1)	

CSA: ciclosporina; Cy: ciclofosfamida; MMF: mofetil micofenolato; MTX: metotrexato; Tac: tacrolimus; *prueba χ^2

Tabla 3. Clasificación global y severidad de la EICHa ($n=97$)

Características	% (n)
Clasificación global	
I y II	37,11 (36)
III y IV	22,68 (22)
Compromiso intestinal	42,27 (41)
I	21,65 (21)
II	12,37 (12)
III	5,15 (5)
IV	3,09 (3)
Compromiso en piel	36,08 (35)
I	7,22 (7)
II	18,56 (18)
III	7,22 (7)
IV	3,09 (3)
Compromiso hepático	8,25 (8)
I	6,19 (6)
II	2,06 (2)

Enfermedad injerto contra huésped crónica (EICHc)

El 37,11 % ($n=36$) de los pacientes desarrolló EICHc. Según la clasificación NIH 2014, se evidenciaron 8 (22,22%) casos severos, 25 (69,44 %) moderados, 2 (5,56 %) leves y uno sin datos que permitieran su clasificación. Los pacientes que presentaron EICHa desarrollaron posteriormente EICHc en el 58,62 % ($n=34$) de los casos, mientras que los que no tenían EICHa, tan solo el 5,13 % ($n=2$) cursaron con EICHc durante el seguimiento ($p=0,011$).

Recaída de la enfermedad

Del total de pacientes, el 22,68 % ($n=22$) recayeron; el tiempo mediano de recaída fue de 167 días (mínimo 28-máximo 1128). Entre los pacientes que desarrollaron EICHa recayeron el 13,79 % ($n=8$), mientras que quienes no presentaron EICHa recayeron el 35,90 % ($n=14$) ($p=0,011$).

Mortalidad global

La mortalidad global fue del 35,05 % ($n=34$). Las causas de mortalidad fueron: recaída 52,94% ($n=18$), EICHa en un 20,59 % ($n=7$), EICHc en un 8,82 % ($n=3$), infección 8,82 % ($n=3$), falla secundaria del injerto (2,94 %) ($n=1$), desconocida (2,94 %) ($n=1$), y sin dato (2,94 %) ($n=1$).

Supervivencia global y supervivencia libre de recaída

Se presentó una gran variabilidad en el seguimiento de los 97 pacientes, el tiempo mediano de seguimiento fue de 445 días (mínimo 35 - máximo 1557). La SG al año del trasplante fue del 73,47 % ($n=72$). La SG al año fue de 77,22 % en el grupo de pacientes con EICHa versus 67,02 % sin EICHa, sin encontrar una diferencia estadística significativa ($p=0,2438$); tampoco hubo diferencia en la SG a los 100 días postrasplante (EICHa= 94,83 % versus no EICHa=89,60 %, $p=0,3172$). Al comparar la SG al año según la severidad, los grados I-II de EICHa fueron de 85,53 %, mientras que los grados III-IV reportaron un 63,64 % ($p=0,063$) (figura 2).

En relación con la supervivencia libre de recaída al año se halló diferencia entre los pacientes con EICHa y sin EICHa de un 90,51 % y 63,94 %, respectivamente ($p=0,001$). Por el contrario, al comparar esta supervivencia en los grados de EICHa I y II con III y IV, no se encontró una diferencia estadística significativa (90,97 % vs. 89,06 %, $p=0,8669$).

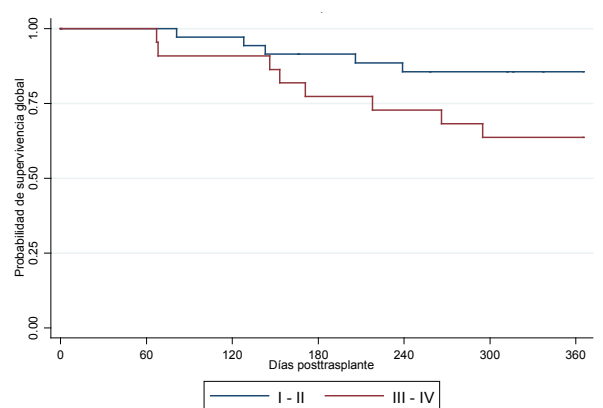


Figura 2. Supervivencia global a un año en pacientes con EICHa grados I-II y grados III-IV.

Tabla 4 . Modelo para EICHa al año de trasplante

Factores predictores	EICHa día 365		Modelo de regresión de Cox univariado		Modelo de regresión de Cox multivariado	
	59,38 % (n=57)	p	HR (IC _{95%})	p	HR (IC _{95%})	p
Sexo donante ^a			1,07 (1,01-2,88)	0,04*	2,25 (1,28-3,95)	0,004*
Femenino, n=38	73,68 (28)	0,021*				
Masculino, n=58, <i>referente</i>	50,00 (29)					
Acondicionamiento ^a			2,00 (0,94-4,23)	0,07	2,43 (1,13-5,26)	0,023*
Mieloablato, n=76	64,47 (49)	0,047*				
Intensidad reducida, n=20, <i>referente</i>	40,00 (8)					
Tipo de profilaxis ^b			2,15 (0,85-5,40)	0,10	2,84 (1,11-7,24)	0,029*
Otros protocolos, n=81	64,20 (52)	0,043*				
CY/TAC/MMF n=15, <i>referente</i>	33,33 (5)					
Edad del paciente, mediana (RIQ) ^c	39 (28-50)	0,422	1,00 (0,98-1,02)	0,45		
Edad del donante, mediana (RIQ) ^c	37 (26-46)	0,444	1,00 (0,99-1,02)	0,28	1,02 (1,00-1,04)	0,020*
Sexo del paciente ^a			0,89 (0,52-1,50)	0,66		
Masculino, n=57	56,14 (32)	0,435				
Femenino, n=39, <i>referente</i>	43,86 (25)					
Enfermedad de base ^b			0,85 (0,30-2,36)	0,76		
Leucemia mieloide crónica, n=8	7,02 (4)	0,711				
Otro diagnóstico, n=88, <i>referente</i>	92,98 (53)					
Paridad ^b			1,09 (0,52-2,30)	0,81		
Sí, n=19	73,68 (14)	1				
No, n=19, <i>referente</i>	73,68 (14)					
EBMT ^a			0,83 (0,44-1,57)	0,57		
De 4 a 6, n=23	52,17 (12)	0,420				
De 0 a 3, n=73, <i>referente</i>	61,64 (45)					
DRI ^a			0,80 (0,43-1,50)	0,50		
Alto o muy alto, n=23	56,52 (13)	0,459				
Bajo o muy bajo, n=64, <i>referente</i>	65,63 (42)					
ECOG			0,47 (0,06-3,45)	0,46		
Menor a 100 %, n=3	50,00 (69)	0,564				
Igual a 100 %, n=93, <i>referente</i>	35,83 (43)					

Cy: ciclofosfamida; DRI: Disease Risk Index EBMT: European Group for Blood and Marrow Transplantation risk score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; MMF: mofetil micofenolato; RIQ: rango intercuartílico. Tac: tacrolimus; ^aprueba χ^2 ; ^bprueba de Fisher; ^cprueba de U de Mann-Whitney; *diferencia estadística significativa.

Discusión

La EICHa es una complicación que causa temor en el trasplante alogénico y, a pesar de que hay una menor incidencia cuando el donante es idéntico intrafamiliar, su presencia es frecuente. Se analizaron 97 pacientes sometidos a trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos de donante HLA idéntico intrafamiliar en un centro de trasplante colombiano, en los que se encontró una incidencia de 59,79 %, con grados III y IV del 22,68 %. A pesar de que la fuente de precursores hematopoyéticos es exclusivamente sangre periférica y predomina el esquema de acondicionamiento mieloblatoivo, la incidencia acumulada de EICHa fue similar a la descrita en el estudio de Medina *et al.* (15) en pacientes pediátricos en Colombia. Con relación a los datos de otros países, se encontró una incidencia similar a la reportada en Estados Unidos, en la Universidad de Minnesota, por Omer *et al* (16), al igual que en el registro del *Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)* (9).

Entre los factores de riesgo descritos para EICHa en la literatura se encuentra la discordancia de sexo entre el donante y el receptor, de tal manera que el receptor hombre con donante mujer y las donantes mujeres con un mayor número de gestaciones previas, tendrán un mayor riesgo (17). En este estudio, en los análisis de regresión de Cox univariado y multivariado, el sexo femenino del donante se presentó como un factor pronóstico con diferencias estadísticas significativas ($p=0,040$ y $p=0,004$, respectivamente).

Las estrategias farmacológicas para la prevención de EICHa incluyen el uso de medicamentos como los anticalcineurínicos, micofenolato, metotrexate,

timoglobulina (ATG) y ciclofosfamida. Este último medicamento ha marcado la historia del trasplante haploidentico; actúa eliminando los linfocitos T aloreactivos con una alta tasa de replicación y, al mismo tiempo, preserva los linfocitos T de memoria y reguladores (18). Este efecto teórico disminuye la incidencia de EICHa y permite una mejor reconstitución inmune; sin embargo, se espera una mayor tasa de complicaciones infecciosas y no infecciosas. En la población evaluada en este estudio, el modelo de regresión de Cox multivariado mostró una diferencia estadística significativa ($p=0,029$) a favor del esquema ciclofosfamida, tacrolimus y MMF comparado con otros esquemas de profilaxis EICHa. En el Alo-TPH DFI se ha descrito el uso de ciclofosfamida postrasplante, resaltando que en el contexto de acondicionamiento mieloablatoivo la evidencia actual indica la disminución del riesgo de EICHa sin aumentar el riesgo de recaída.

En el presente trabajo se observó una relación entre el desarrollo de EICHa y la reducción de la tasa de recaída, con una mejor SG en pacientes que desarrollaron EICHa, representativo para los grados de EICHa I y II. Ya se ha documentado que la EICHa tanto aguda como crónica disminuye el riesgo de recaída y a su vez tiene un impacto positivo en la SG; sin embargo, esto no se observa en los grados III-IV de EICHa (19,20).

La clasificación usada para EICHa fue reconocida como una limitación presentada en este estudio, pues, como se mencionó, al momento de la evaluación de los pacientes no era habitual el uso de la clasificación *MAGIC*.

Referencias

- Blazar BR, MacDonald KPA, Hill GR. Immune regulatory cell infusion for graft-versus-host disease prevention and therapy. *Blood*. 2018;131(24):2651-60. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-11-785865>
- Harris AC, Young R, Devine S, Hogan WJ, Ayuk F, Bunworasate U, et al. International, multicenter standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: A report from the Mount Sinai acute GVHD International Consortium. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(1):4-10. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.09.001>
- Schoemans HM, Lee SJ, Ferrara JL, Wolff D, Levine JE, Schultz KR, et al. EBMT-NIH-CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(11):1401-15. <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0204-7>
- Saliba RM, de Lima M, Giralto S, Andersson B, Khouri IF, Hosing C, et al. Hyperacute GVHD: risk factors, outcomes, and clinical implications. *Blood*. 2007;109(7):2751-8. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-07-034348>
- Mielcarek M, Martin PJ, Leisenring W, Flowers ME, Maloney DG, Sandmaier BM, et al. Graft-versus-host disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2003;102(2):756-62. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-08-2628>
- Aladağ E, Kelkitli E, Göker H. Acute graft-versus-host disease: A brief review. *Türk J Haematol*. 2020;37(1):1-4. <https://doi.org/10.4274/tjh.galenos.2019.2019.0157>
- Lee SE, Cho BS, Kim JH, Yoon JH, Shin SH, Yahng SA, et al. Risk and prognostic factors for acute GVHD based on NIH consensus criteria. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(4):587-92. <https://doi.org/10.1038/bmt.2012.187>
- Flowers ME, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, Kiem HP, Petersdorf EW, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood*. 2011;117(11):3214-9. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-302109>
- Jagasia M, Arora M, Flowers ME, Chao NJ, McCarthy PL, Cutler CS, et al. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2012;119(1):296-307. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-06-364265>
- Yu J, Parasuraman S, Shah A, Weisdorf D. Mortality, length of stay and costs associated with acute graft-versus-host disease during hospitalization for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(6):983-8. <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1551193>
- Majhail NS. Long-term complications after hematopoietic cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2017;10(4):220-7. <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2017.05.009>
- Sorror ML, Storb RF, Sandmaier BM, Maziarz RT, Pulsipher MA, Maris MB, et al. Storer comorbidity-age index: A clinical measure of biologic age before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2014;32(29):3249-56. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.8157>
- Armand P, Kim HT, Logan BR, Wang Z, Alyea EP, Kalaycio ME, et al. Validation and refinement of the Disease Risk Index for allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2014;123(23):3664-71. <https://doi.org/10.1182/sangre-2014-01-552984>
- National Institutes of Health National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) Version 5.0 [Internet]. Adverse Events/CTCAE. [citado: 2021 jul 7]. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf
- Medina D, González L, Davalos D, Rosales M, Estacio M, Manzi E. Trasplante de células madre hematopoyéticas en pacientes pediátricos con diagnóstico de neoplasias mieloides, experiencia en 15 años. *Rev Colomb Cancerol*. 2018;22(2):69-75. <https://doi.org/10.1016/j.rccan.2018.05.004>
- Omer AK, Weisdorf DJ, Lazaryan A, Shanley R, Blazar BR, MacMillan ML, et al. Late acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(5):879-83. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.12.020>
- Wang F, Cai B, Wang L, Gu Z, Luo L, Wei H, et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: A single-center experience. *Ann Transplant*. 2017;22:58-65. <https://doi.org/10.12659/aot.901495>
- El Fakih R, Hashmi SK, Ciurea SO, Luznik L, Gale RP, Aljurf M. Post-transplant cyclophosphamide use in matched HLA donors: a review of literature and future application. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(1):40-7. <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0547-8>
- Fraser CJ, Bhatia S, Ness K, Carter A, Francisco L, Arora M, et al. Impact of chronic graft-versus-host disease on the health status of hematopoietic cell transplantation survivors: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood*. 2006;108(8):2867-73. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-02-003954>
- McCurdy SR, Kanakry CG, Tsai HL, Gojo I, Smith BD, Gladstone DE, et al. Development of grade ii acute graft-versus-host disease is associated with improved survival after myeloablative HLA-matched bone marrow transplantation using single-agent post-transplant cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(6):1128-35. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.767>

REPORTE DE CASOS

Cáncer escamocelular de colon transverso: Reporte de caso

Transverse colon squamous cell cancer: Case report

Alicia Quiroga-Echeverri¹, Luis Gabriel González-Pérez¹, Isabel Cristina Durango¹, Sergio Iván Hoyos², Ana María Arango-Rivas³

¹Grupo de Oncología Clínica, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

²Grupo de Cirugía Hepatobiliar, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

³Medicina interna, Clínica AUNA, Medellín, Colombia.

Fecha de sometimiento: 20/05/2022

Fecha de aceptación: 01/08/2022

Disponible en internet: 29/06/2023

Abstract

Only 12% of patients diagnosed with colorectal cancer are under 50 years of age, and 37% of these are rectal tumors. The most common histological form of colon cancer is adenocarcinoma. However, rare histologies can be found in the colon and rectum. Squamous cell carcinoma of the colon is a rare tumor with an estimated incidence of less than 1 per 100,000 patients affected by colorectal tumors. The localized disease does not have a standard treatment approach, but a combination of surgery and chemotherapy with or without (neo)adjuvant radiotherapy is proposed. We describe the clinical case of a young adult patient with no relevant medical history, diagnosed with transverse colon squamous cell cancer who underwent surgery achieving negative oncologic margins. The patient presented with relapse in the small intestine managed with chemotherapy and surgery with a complete response to treatment.

Keywords: colonic neoplasms; carcinoma, squamous cell; drug therapy

Citación:

Quiroga-Echeverri A, González-Pérez LG, Durango IC, Hoyos SI, Arango-Rivas AM. Cáncer escamocelular de colon transverso: Reporte de caso. Rev Col Cancerol. 2023;27(2):260-4. <https://doi.org/10.35509/01239015.880>

Conflictos de interés:

Alicia Quiroga Echeverri ha sido *speaker* de MSD, Novartis, Takeda, Astrazeneca, J&J. Los otros autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Correspondencia:

Alicia Quiroga-Echeverri

Grupo de Oncología Clínica, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

Correo electrónico: aquiroga@hptu.org.co

Agradecimientos:

Doctora Marcela Riveros, Patóloga Hospital Pablo Tobón Uribe.

Resumen

Solo el 12% de los pacientes diagnosticados con cáncer colorrectal son menores de 50 años de edad y de estos, el 37% corresponden a tumores de recto. El adenocarcinoma es la forma histológica más común del cáncer de colon. Sin embargo, se pueden encontrar histologías poco usuales en el colon y el recto. El carcinoma de células escamosas del colon es un tumor raro y se estima una incidencia inferior a 1 por cada 100 000 pacientes afectados por cáncer colorrectal. El tratamiento de la enfermedad localizada no tiene un estándar de manejo, pero se propone una combinación de cirugía y quimioterapia con o sin radioterapia neoadyuvante. Se describe el caso clínico de un paciente adulto joven con cáncer escamocelular de colon transverso que fue llevado a cirugía con resultado de márgenes oncológicos negativos. El paciente tuvo recurrencia de la enfermedad en el intestino delgado, la cual se trató con quimioterapia neoadyuvante más cirugía, con una respuesta completa al tratamiento.

Palabras clave: neoplasias del colon, carcinoma de células escamosas, quimioterapia

Introducción

Los carcinomas de células escamosas (CCE) del tracto gastrointestinal surgen a menudo del esófago o del canal anal. Sin embargo, los CCE —o las histologías mixtas, como los adenoescamosos de colon y recto— son muy raros, representan el 0,10-0,25 de cada 1000 carcinomas colorrectales y su etiología es desconocida (1,2). En la actualidad no hay un estándar de manejo, por lo que el tratamiento, cuando la enfermedad está localizada, depende de una cirugía oncológica con resección del tumor primario y márgenes libres, con o sin quimioterapia neoadyuvante y, en ocasiones, radioterapia concomitante (5-fluorouracilo+mitomicinaC), al menos en tumores T3 y T4 con o sin compromiso ganglionar (2,3). Se presenta y analiza el caso clínico de un adulto joven, sin antecedentes de importancia, con cáncer escamocelular de colon transverso que fue llevado a cirugía con resultado de márgenes negativos, tuvo recurrencia de la enfermedad en el intestino delgado inicialmente irresecable, por lo que fue tratado con quimioterapia neoadyuvante. Posteriormente, por respuesta imagenológica parcial, se logró intervenir quirúrgicamente con resultado en el espécimen de respuesta completa al tratamiento.

Reporte de caso

Hombre de 19 años de edad con buen estado funcional, quien consultó por cuadro de dolor abdominal súbito manejado inicialmente como apendicitis aguda; después de la apendicectomía se le dio el alta con medicación de antiinflamatorios y analgésicos. Veinte días después regresó por cuadro de

hemorragia de vías digestivas bajas con anemización y alto requerimiento de soporte transfusional. Se le realizaron una endoscopia superior, sin evidencia de lesiones, y una colonoscopia, esta última con hallazgo de neoplasia en colon transverso con estenosis crítica del 90% (figura 1). Debido al sangrado, se le practicó una laparoscopia diagnóstica que requirió conversión a laparotomía por inestabilidad hemodinámica, en la cual se encontró un tumor en el colon transverso con sangrado profuso e invasión al yeyuno y a la cuarta porción del duodeno; además, se encontraron múltiples adenopatías regionales. Se hizo colectomía parcial del transverso y del colon descendente y resección parcial del yeyuno proximal y cuarta porción del duodeno. La patología informó carcinoma escamocelular de 6 cm con márgenes negativos y 0/17 ganglios comprometidos (figura 2).

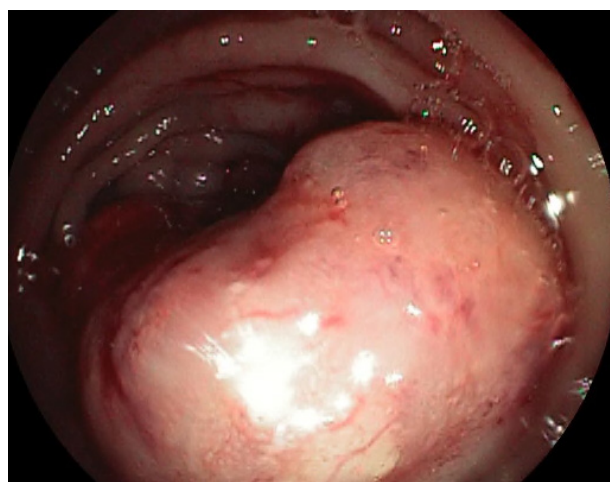


Figura 1. Colonoscopia. Tumor de apariencia subepitelial, ulcerado, con sangrado masivo de colon transverso.

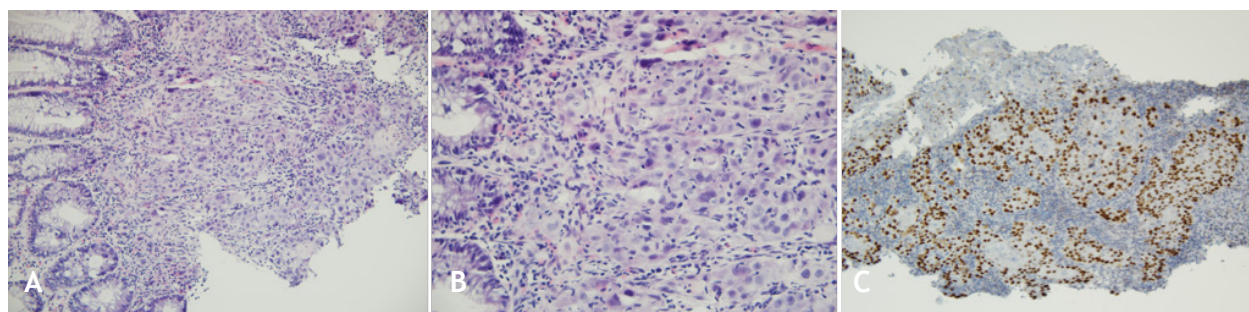


Figura 2. Imagen histológica de colon transverso que muestra fragmentos de mucosa colónica afectada por un carcinoma de alto grado, con características escamosas, que compromete extensamente la submucosa; también se distingue un área focal que muestra un carcinoma pobremente diferenciado (A y B). La inmunohistoquímica fue positiva para p40 (C) y CK5/6. Además, fue positiva focalmente para CK20, CDX-2 y Villina y negativa para CK7, GATA-3 y SALL4, lo que confirma carcinoma escamocelular y descarta otras neoplasias.

El paciente tuvo mejoría clínica global; se definió manejo adyuvante, extrapolado de otros tumores escamocelulares de tracto gastrointestinal, mediante quimioterapia con esquema 5-fluorouracilo y cisplatino, la cual se inició a los dos meses de la cirugía. Se le realizó una prueba de VIH la cual fue negativa y una tomografía PET-CT para buscar otro tumor primario, debido a la histología inusual en esta localización, la cual descartó enfermedad a distancia, pero evidenció actividad tumoral en segunda y tercera porción duodenal con una adenopatía adyacente (2 meses después de la cirugía). La nueva biopsia por endoscopia confirmó carcinoma escamocelular infiltrante. Además, el paciente presentó un nuevo episodio de sangrado digestivo anemizante; el grupo quirúrgico definió que la lesión no era resecable debido a que esta no tenía plano de clivaje con la vena cava inferior ([figura 3](#)). Se continuó el mismo plan terapéutico con el esquema de quimioterapia propuesto, con lo cual el paciente tuvo mejoría clínica global y resolución de la anemia. Las imágenes negativas previas para tumor en esta localización, la aparición de una adenopatía hipermetabólica, márgenes oncológicos negativos quirúrgicos y el nuevo episodio clínico de sangrado tumoral permitieron determinar que se trató de una recaída y no de una persistencia tumoral.



Figura 3. Resonancia abdominal contrastada: Lesión sólida en duodeno por recaída tumoral, con signos de extensión extramural en su margen posterior (flecha), sin plano de clivaje con vena cava inferior y disminución de su calibre (asterisco).

Después del sexto ciclo de quimioterapia, las imágenes de revaloración mostraron respuesta tumoral parcial. En la evaluación, el grupo de cirugía hepatobiliar definió que cumplía criterios de resecabilidad mediante pancreatoduodenectomía más anastomosis (cirugía de Whipple). En el

intraoperatorio se evidenció fibrosis severa, pero se logró resección completa del tumor con márgenes negativos. El informe final del espécimen quirúrgico evidenció una respuesta patológica completa, por lo cual se definió continuar observación. En tres años de seguimiento oncológico periódico, el paciente no ha presentado nuevas recaídas. El seguimiento clínico se realizó cada tres meses el primer año y posteriormente cada seis meses. El seguimiento endoscópico fue anual y el escanográfico se hizo semestral. El paciente no ha presentado ninguna secuela funcional o sintomática, a pesar de habersele practicado dos procedimientos mayores.

Discusión

A pesar de que el cáncer de colon es una neoplasia bastante frecuente, los carcinomas escamocelulares puros de colon representan una rareza, son más comunes en la quinta década de la vida y usualmente aparecen en recto y colon sigmoides (65%). Debido a que tienen un alto potencial metastásico, el 30% se diagnostican con compromiso regional y el 40% con compromiso a distancia ([4](#)).

Siempre que se encuentra un tumor escamocelular de colon se debe descartar que no sea un sitio metastásico de otro origen primario; de ahí la importancia de hacer una estadificación exhaustiva con estudios endoscópicos, tomográficos y/o PET-CT ([2](#)). El diagnóstico se basa principalmente en la apariencia morfológica de la neoplasia que se corrobora con la inmunohistoquímica, la exclusión de un tumor escamoso primario en otro órgano, la ausencia de trayectos fistulosos cercanos y la ausencia de un carcinoma escamocelular de canal anal con extensión al recto, cuando esta es su localización ([2](#)).

Si bien su etiología no está del todo clara, algunas teorías se basan en la metaplasia escamosa del epitelio glandular resultante por irritación crónica en condiciones tales como la colitis ulcerativa, la radiación ionizante, parásitos ([5,6](#)) o influencia de los virus del papiloma humano ([7](#)). Otras hipótesis se sustentan en la diferenciación aberrante oncogénica de células madre pluripotenciales, la proliferación de células basales que se transforman en un linaje escamoso y la dediferenciación escamocelular de adenomas y adenocarcinomas ([5](#)).

El pronóstico en estadios I y II es similar al de los adenocarcinomas, con una supervivencia del 85 % a 5 años (3). Cuando la enfermedad tiene compromiso ganglionar o metastásico, el pronóstico es peor (6). Por lo tanto, los pacientes con estadios III y IV tienen una supervivencia del 23 % y del 5 % a 5 años, respectivamente (3).

Aunque el manejo farmacológico se extrapola de tumores escamocelulares de canal anal, no existe una directriz clara sobre cómo deben ser tratados estos pacientes y varía en función del estadio tumoral, principalmente. Una revisión sistemática de la literatura encontró 99 casos en los que más del 60 % tenían localización en recto, y documentó cirugía abierta en el 95 % de los pacientes. Además, el 21,4 % y el 30,3 % recibieron terapia neoadyuvante y adyuvante, respectivamente. Se desarrollaron complicaciones posoperatorias en el 31,3 % de los pacientes, y el 6,1 % fallecieron dentro del primer mes después de la operación (8).

Algunos estudios sugieren manejo no quirúrgico, debido a las altas tasas de morbilidad y mortalidad de la cirugía, descritas entre el 1-7 % y el 13-46 %, respectivamente. La estrategia es similar a la que se usa en el manejo de pacientes con cáncer anal, en la cual la quimiorradioterapia es el tratamiento primario estándar y la cirugía se utiliza solo como rescate, debido a que el 60 % de las recaídas locales o distantes suelen ocurrir dentro del primer o segundo año de seguimiento (9). El papel de las terapias oncológicas modernas puede mejorar aún más los resultados de la cirugía, teniendo en cuenta que la quimioterapia y la radioterapia neoadyuvantes han desarrollado una labor importante. Se desconoce cuáles son los pacientes que deben ser llevados a cirugía. Tampoco se conoce la técnica apropiada ni el momento óptimo del procedimiento, debido a que la evaluación de la respuesta al tratamiento, en una

patología tan infrecuente, es compleja. Sin embargo, la cirugía se sigue considerando una opción válida en estos pacientes (10,11).

Los medicamentos más frecuentemente usados corresponden a extrapolación del tratamiento de otros tumores escamocelulares, como el 5-fluorouracilo y mitomicina C o 5-fluorouracilo y cisplatino; sin embargo, en reportes de caso se han utilizado regímenes alternos de tratamiento en los que también han incluido el uso de capecitabina, raltitrexed/oxaliplatino y S-1 (12). En otro reporte de caso se documentó beneficio de otro régimen que incluye gemcitabina, oxaliplatino y capecitabina (12). Ante la falta de guías, se deben tener en cuenta las características particulares de cada paciente, la estadificación inicial y el manejo interdisciplinar para la elección del tratamiento.

En el caso presentado, el paciente tenía la localización menos usual, que es el colon transversal. Su edad era inferior a lo descrito, no tenía factores de riesgo y la histología no era mixta. Además, aunque infrecuente, debuta con una complicación (hemorragia de vías digestivas) que hace posible un diagnóstico más temprano y, por ende, un manejo oportuno. El paciente respondió favorablemente al tratamiento con quimioterapia con 5-fluorouracilo y cisplatino, el cual permitió practicarle una segunda resección quirúrgica en la que se encontró una respuesta patológica completa. Es decir, un desenlace subrogado de evolución favorable de esta patología. Si bien los carcinomas escamocelulares tienen un peor pronóstico que los adenocarcinomas, la ausencia de compromiso ganglionar (4) es uno de los factores positivos más importantes, pues es definitivo para una buena evolución, sumado a la excelente respuesta a la quimioterapia y tener la posibilidad de un control quirúrgico óptimo, como es el caso del paciente aquí descrito.

Referencias

1. Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, Fedewa SA, Butterly LF, Anderson JC, *et al.* Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(3):145-64. <https://doi.org/10.3322/caac.21601>
2. Dikshit V, Ali I, Patil C, Manerikar K, Mody P. Squamous cell carcinoma of colon-an etiopathological surprise. *J Gastrointest Cancer.* 2019;50(3):604-8. <https://doi.org/10.1007/s12029-018-0072-9>
3. Puga R, Ramia JM, de la Plaza R, Sabater C, García E. Carcinomas adenoescamosos y escamosos de colon y recto. *Gastroenterol Hepatol.* 2015; 38(4):283-5. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2014.03.018>
4. Okabayashi K, Hasegawa H, Ishii Y, Endo T, Kitagawa Y. Adenosquamous carcinoma of the sigmoid colon treated by the less invasive procedures of endoscopy and laparoscopy: report of a case. *Surg Today.* 2009;39(11):994-7. <https://doi.org/10.1007/s00595-009-3961-5>
5. Anagnostopoulos G, Sakorafas GH, Kostopoulos P, Grigoriadis K, Pavlakis G, Margantinis G, *et al.* Squamous cell carcinoma of the rectum: a case report and review of the literature. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2005;14(1):70-4. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2354.2005.00523.x>
6. Frizelle FA, Hobday KS, Batts KP, Nelson H. Adenosquamous and squamous carcinoma of the colon and upper rectum: a clinical and histopathologic study. *Dis Colon Rectum.* 2001;44(3):341-6. <https://doi.org/10.1007/BF02234730>
7. Dong Y, Wang J, Ma H, Zhou H, Lu G, Zhou X. Primary adenosquamous carcinoma of the colon: report of five cases. *Surg Today.* 2009;39(7):619-23. <https://doi.org/10.1007/s00595-008-3884-6>
8. Schizas D, Katsaros I, Mastoraki A, Karela NR, Zampetaki D, Lazaridis I, *et al.* Primary squamous cell carcinoma of colon and rectum: A systematic review of the literature. *J Invest Surg.* 2022;35(1):151-6. <https://doi.org/10.1080/08941939.2020.1824044>
9. Clark J, Cleator S, Goldin R, Lowdell C, Darzi A, Ziprin P. Treatment of primary rectal squamous cell carcinoma by primary chemoradiotherapy: should surgery still be considered a standard of care? *Eur J Cancer.* 2008;44(16):2340-3. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.07.004>
10. Shi J, Sun Y, Gao P, Song Y, Sun J, Chen X, *et al.* Basic characteristics and therapy regimens for colorectal squamous cell carcinoma. *Translat Cancer Res.* 2018;7(2):268-82. <https://doi.org/10.21037/tcr.2018.03.04>
11. Linardoutsos D, Frountzas M, Feakins RM, Patel NH, Simanskaite V, Patel H. Primary colonic squamous cell carcinoma: a case report and review of the literature. *Ann R Coll Surg Engl.* 2020;102(9):e1-e7. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2020.0149>
12. Zhao S, Guo J, Sun L, Lv J, Qiu W. Gemcitabine-based chemotherapy in colon squamous cell carcinoma: A case report and literature review. *Mol Clin Oncol.* 2017;6(4):561-5. <https://doi.org/10.3892/mco.2017.1178>

REPORTE DE CASOS

Long-term remission of solitary bone plasmacytoma with minimal marrow involvement treated with only radiation therapy: A case report

Remisión a largo plazo de un plasmacitoma óseo solitario con mínima afectación de la médula tratado solo con radioterapia: Reporte de caso

Humberto Martínez-Cordero^{1,2}, Daniela Seija-Butnaru^{3,4}, Sandra Caro-Perdomo^{5,6}

¹ Multiple Myeloma and Related Diseases Fellowship, University of Toronto, Toronto, Canada.

² Unidad de Hemato Oncología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

³ Medicina del Dolor y Cuidados Paliativos, Universidad de La Sabana, Bogotá, D. C., Colombia.

⁴ Grupo Cuidado Paliativo, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

⁵ Departamento de Medicina Nuclear, Clínica Los Nogales, Bogotá, D. C., Colombia.

⁶ Grupo Medicina Nuclear, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

Fecha de sometimiento: 10/05/2022

Fecha de aceptación: 09/08/2022

Disponible en internet: 29/06/2023

Resumen

El plasmacitoma óseo solitario y el plasmacitoma extramedular solitario son entidades raras, caracterizadas por la proliferación localizada de células plasmáticas monoclonales sin afectación sistémica. Hay un estadio intermedio entre el plasmacitoma solitario y el mieloma múltiple (MM) no secretor, conocido como plasmacitoma óseo solitario con mínima afectación de la médula ósea, que tiene un mayor riesgo de progresión a MM.

El porcentaje de infiltración de la médula ósea por células plasmáticas tumorales debe ser inferior al 10 % para que se considere un plasmacitoma óseo solitario con mínima afectación de la médula ósea y no un mieloma múltiple macrofocal no secretor. El presente caso, de un paciente masculino hispano de 42 años de edad, pone de manifiesto la difícil decisión de ofrecer solo una dosis alta de radioterapia frente a una terapia sistémica con trasplante autólogo de médula ósea, dada la infiltración límite del 10 % en la médula ósea. Finalmente, el paciente fue tratado solo con radioterapia, y permaneció libre de progresión tres años después del diagnóstico.

Palabras clave: plasmacitoma, médula ósea, trasplante de médula ósea, mieloma múltiple.

Abstract

SSolitary bone plasmacytoma (SBP) and solitary extramedullary plasmacytoma (SEP) are rare entities characterized by localized proliferation of monoclonal plasma cells without systemic involvement. There is an intermediate stage between solitary plasmacytoma (SP) and non-secretory multiple myeloma (NSMM), known as SBP with minimal marrow involvement, which has an increased risk of progression to multiple myeloma (MM).

The percentage of bone marrow infiltration by tumoral plasma cells must be less than 10% to be considered SBP with minimal marrow involvement instead of non-secretory and macro-focal MM. The present case highlights the challenging decision

Citation:

Martínez-Cordero H, Seija-Butnaru D, Caro-Perdomo S. Long-term remission of solitary bone plasmacytoma with minimal marrow involvement treated with only radiation therapy: A case report. Rev Col Cancerol. 2023;27(2):265-70. <https://doi.org/10.35509/01239015.877>

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Corresponding author:

Humberto Martínez-Cordero

E-mail: rolando.martinezcordero@uhn.ca

in a 42-year-old Hispanic male patient to offer only high-dose radiation therapy vs. systemic therapy with autologous bone marrow transplantation (ABMT), given the borderline infiltration of 10% in the bone marrow. Eventually, the patient was treated with only radiation therapy, remaining free of progression 3 years after diagnosis.

Keywords: plasmacytoma, bone marrow, bone marrow transplantation, multiple myeloma.

Introduction

The diagnosis of plasma cell neoplasms can be challenging due to the narrow boundaries that may exist between diagnostic criteria (1,2). Solitary plasmacytoma (SP) is a rare disease and corresponds to 5% of all plasma cell neoplasms; it can be subdivided into solitary bone plasmacytoma (SBP) or solitary extramedullary plasmacytoma (SEP) (1,2). As such, SP has an annual incidence of fewer than 450 cases, with an incidence rate reported to be around 0.15/100,000/year (3,4).

There is an intermediate state between SP and multiple myeloma (MM) known as SBP with minimal marrow involvement, which is even rarer and poses a greater challenge both in terms of diagnosis and treatment. Minimal bone marrow disease has been associated with worse outcomes in patients with SP since the presence of clonal plasmacytosis as assessed by immunofluorescence has been associated with a progression-free survival (PFS) of 15 months compared to 42 months for patients without clonal BM involvement (5).

The diagnostic criteria for SBP with minimal marrow involvement require the existence of a tumor composed of plasma cells restricted to a single area of the body and the absence of additional positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) lesions; it should not have or only have a minimal monoclonal component, without the SLiM-CRAB criteria, and it is mandatory to have less than 10% of bone marrow involvement (2,4,6).

Here we present the case of a male patient with SBP of the spine with exactly 10% infiltration in bone marrow biopsy, debuting with cord compression syndrome, and no monoclonal component identified in blood and urine. As mentioned before, since the level of bone marrow infiltration was 10%, the challenge was to classify the disease either as non-secretory and macro-focal MM and offer standard induction treatment, high doses of chemotherapy,

and maintenance, or SBP with minimal marrow involvement and treat him only with radiation therapy.

Eventually, the patient was only treated with radiation therapy with curative intent. At present, the patient has a PFS of more than 36 months, recovering his functionality to 100% without using systemic treatment.

Clinical case

We present the case of a 42-year-old Hispanic male patient with an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance score of 0 and unremarkable past medical history, who presented initially with constitutional symptoms, mainly with a 10 kg weight loss in 6 months, low back pain with paresthesia, and progressive loss of strength in his right leg until complete compromise of mobility at this level. Spinal magnetic resonance imaging (MRI) showed an infiltrative process of the lumbosacral spine vertebrae with destruction of the intervertebral discs, edema, and irregularity of the adjacent vertebral endplates in L2-L3 and L5-S1. PET-CT showed no additional lesions in any body segment (see [figure 1](#) for baseline PET-CT).

A discectomy plus hemilaminectomy was performed, with vertebral body biopsy of L2-L3 and L5-S1 showing tumor cells expressing CD38 and CD138, with negative CD56, and without light chain restriction. The bone marrow study revealed exactly 10% infiltration with CD38 immunophenotype tumoral plasma cells ([figure 2](#)).

Protein study showed non-measurable monoclonal component both in blood and urine ([figure 3](#)). Hemoglobin, calcium, and creatinine levels were normal, as well as the kappa and lambda ratio.

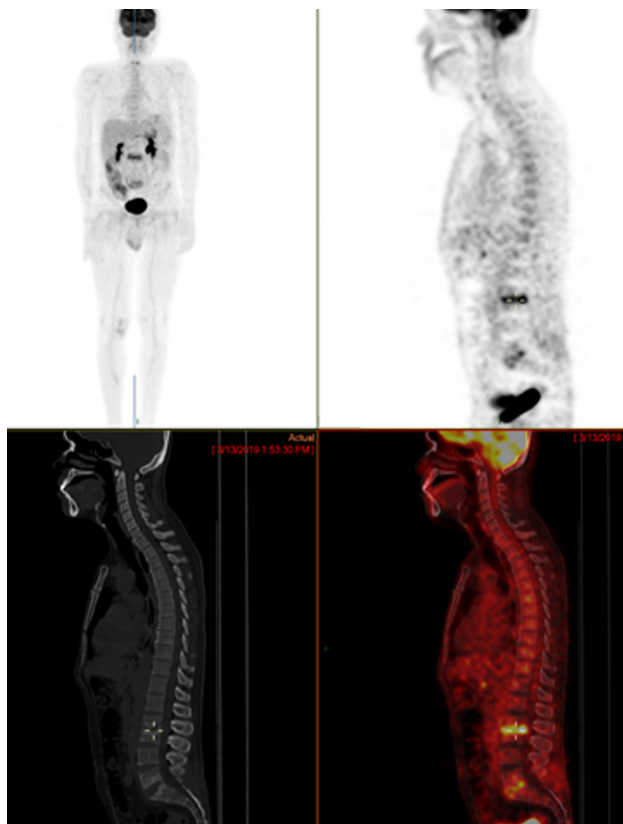


Figure 1. Baseline PET-CT showing two intense uptake foci in the lumbar spine at intervertebral spaces L2-L3 and L5-S1, with tumor activity due to plasmacytoma in 18F-FDG PET-CT. **Upper right view:** Sagittal PET. **Upper left view:** Maximum intensity projection. **Lower right view:** Fused sagittal image. **Lower left view:** Sagittal CT.

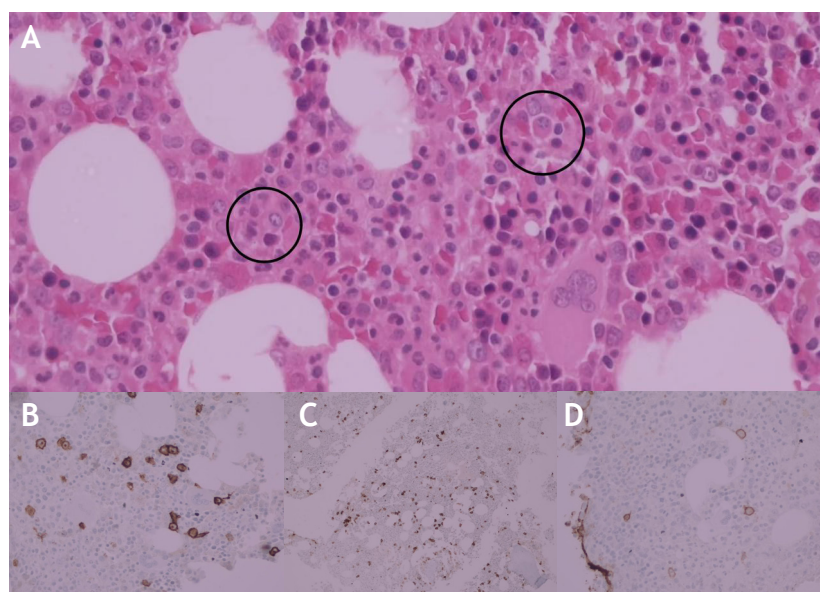


Figure 2. Immunohistochemistry. **A)** Immunohistochemistry showing 10% bone marrow infiltration, hematopoiesis of all three lines, and few plasma cells. **B)** Immunohistochemistry for CD38, 40x; positivity of plasma cells with abnormal morphology. **C)** Immunohistochemistry for CD138, 10x; positivity of plasma cells. **D)** Cells with abnormal morphology.

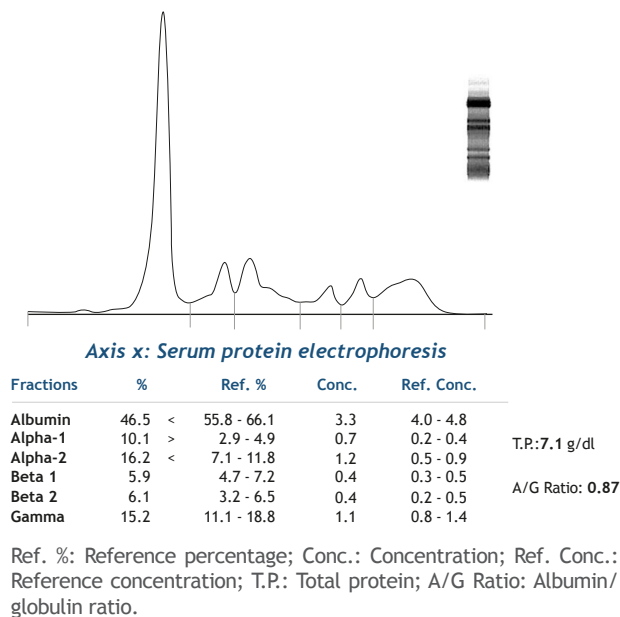


Figure 3. Serum protein electrophoresis with moderate increase in the alpha-1 and alpha-2 regions, mild hypergammaglobulinemia, but no monoclonal component and negative immunofixation.

A diagnosis of SBP with minimal marrow involvement of the spine vs. non-secretory and macro-focal MM was proposed. We decided to diagnose him as SBP with minimal marrow involvement regardless of borderline 10% of bone marrow infiltration. The patient was treated with 50 Gy of local radiation therapy with curative intent, without any chemotherapy or bone marrow transplantation. After radiation therapy, the patient was considered to have a complete response, with the resolution of basal lesions on imaging and complete recovery of neurologic function. The patient has evolved satisfactorily with clinical betterment and progressive improvement in muscle strength. At 3-year follow-up, the patient is doing well without disease recurrence or constitutional symptoms, and he is free of neurological manifestations.

Discussion

Plasma cell neoplasms often represent a significant challenge in terms of diagnosis and treatment due to the narrow boundaries that may exist between diagnostic criteria and multiple options for treatment (1,2,7). Most of the time, the criteria for diagnosing MM and related diseases help homogenize the characteristics of patients to be

included in clinical trials rather than define the appropriate therapies in real-life clinical practice (8).

There are several types of plasma cell neoplasms. These diseases are almost always associated with a monoclonal protein (M-protein), and not too often, there can be non-secretory diseases. They include monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), amyloidosis, POEMS syndrome, SBP, SEP, latent MM, macro-focal MM, symptomatic MM, and plasma cell leukemia (1,9).

SP is considered a rare disease characterized by localized proliferation of monoclonal plasma cells; frequently, its main symptom is pain localized in the thoracic and lumbar spine zone. This neoplasm can be subdivided into SBP or SEP (1,2).

Diagnostic criteria for SBP with minimal marrow involvement include 1) a solitary lesion identified by MRI and confirmed by biopsy, with infiltration of plasma clonal cells; 2) absence of organ damage related to myeloma (anemia, hypercalcemia, renal failure, hyper-viscosity, amyloidosis, bone damage, or recurrent infections); 3) plasma cells that constitute less than 10% of the nucleated cells of the bone marrow; and 4) absence of M-protein in urine or serum (2-5).

Our patient fulfilled all these criteria; however, the level of bone marrow infiltration was exactly 10%. As SBP tumors are sensitive to radiation, it is the treatment of choice to eradicate local lesions in most cases, even when there is minimal marrow involvement. Local control is achieved with radiation therapy, and in some circumstances, it can be a curative option by itself. The initial trials have demonstrated response rates as high as 92% in SBP patients who received local radiation therapy. In a retrospective study, the 5-year progression rate was 47%, being higher in patients with SBP than with SEP (56% vs. 30%) (10). It is important to note also that patients with minimal marrow involvement are at higher risk for progression to MM than those cases with no detectable plasmacytosis in the marrow. This was demonstrated in a retrospective review of 127 patients at the Mayo Clinic, which showed that patients with plasmacytoma and detectable clonal plasma cells in the marrow were at much higher risk for progression and even death. The median PFS was 42 months in patients with negative bone

marrow involvement compared to 15 months in patients with detected clonal plasmacytosis (2,3,5).

The current recommended dose and schedule is fractionated radiation therapy at a total dose of 40-50 Gy over 4 to 5 weeks in daily doses. The treatment field should cover all tissues identified by imaging; that was the treatment we used in our patient, who remains in remission at present (3,4).

In tumors with poor prognosis, guidelines recommend using adjuvant chemotherapy and reserving surgery for complications such as spinal or root compression or vertebral collapse. If surgery is necessary, so it will be the use of radiation therapy (3,6).

The utility of chemotherapy in SBP and SEP has been studied, but, unfortunately, there has been insufficient data to recommend it to improve disease control or prevent progression to MM following radiation. An earlier retrospective study of 46 patients with SBP and SEP showed that adjuvant chemotherapy did not affect the rate of progression to MM, as 64% of patients receiving chemotherapy still progressed (11).

Despite good disease control following the initial treatment, in a third of patients, the disease could eventually evolve to generalized myeloma or add solitary or multiple plasmacytomas in approximately 10 years, sometimes due to the presence of a hidden generalized disease. One study demonstrated that at 5 years, more than 50% of patients had relapsed, and the median time to develop MM was 21 months (12). It seems that cytogenetic and molecular assessment could improve to define the risk of progression in these patients (13).

It is important to continue close surveillance to detect a possible early relapse in the patient. The presented case demonstrates that we have excellent strategies to offer to our patient since he has not been exposed to chemotherapy regimens (2,7,14).

Conclusions

Given the rarity of this case and the positive response rate to the identified treatment, we believe that the impact of communicating these findings can be outcome-changing.

Declarations

Ethics approval and consent for publication

Our manuscript does not report on an investigational therapy, nor does it involve the use of any animal or human data or tissue in experiment; hence, this section related to ethics approval does not apply to our submission. The use of data was approved by the Research Ethics Committee of the *Instituto Nacional de Cancerología* (Bogotá, Colombia), in a meeting held on March 17, 2021.

Consent for publication

Written informed consent was obtained from the patient for the publication of this case report and any accompanying imaging.

Availability of data and materials

Data are available on request.

Funding

Not applicable

Author's contributions

HMC analyzed and interpreted the patient's data regarding the hematological disease and treatment of choice and contributed to writing the manuscript. DSB performed the literature search and contributed to writing the manuscript. SCP analyzed and interpreted the patient's PET-CT and contributed to writing the manuscript. All authors have read and approved the final manuscript.

References

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, *et al.* The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>
2. Iqbal QuA, Majid HJ. Plasmacytoma. StatPearls. Accessed: May 14, 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573076/>
3. Fotiou D, Dimopoulos MA, Kastritis E. How we manage patients with plasmacytomas. *Curr Hematol Malig Rep*. 2018;13(3):227-35. <https://doi.org/10.1007/s11899-018-0452-z>
4. Dimopoulos MA, Mouloupoulos LA, Maniatis A, Alexanian R. Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma. *Blood*. 2000;96(6):2037-44. PMID: 10979944
5. Warsame R, Gertz MA, Lacy MQ, Kyle RA, Buadi F, Dingli D, *et al.* Trends and outcomes of modern staging of solitary plasmacytoma of bone. *Am J Hematol*. 2012;87(7):647-51. <https://doi.org/10.1002/ajh.23201>
6. Pham A, Mahindra A. Solitary plasmacytoma: a review of diagnosis and management. *Curr Hematol Malig Rep*. 2019;14(2):63-9. <https://doi.org/10.1007/s11899-019-00499-8>
7. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, *et al.* Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(3):309-22. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014>
8. Khan AM. Guidelines for standardizing and increasing the transparency in the reporting of biomedical research. *J Thorac Dis*. 2017;9(8):2697-702. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.07.30>
9. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Plasma Cell Neoplasms (Including Multiple Myeloma) Treatment (PDQ®). Accessed: May 10, 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65924/?report=classic>
10. Reed V, Shah J, Medeiros LJ, Ha CS, Mazloom A, Weber DM, *et al.* Solitary plasmacytomas: outcome and prognostic factors after definitive radiation therapy. *Cancer*. 2011;117(19):4468-74. <https://doi.org/10.1002/cncr.26031>
11. Holland J, Trenkner DA, Wasserman TH, Fineberg B. Plasmacytoma. Treatment results and conversion to myeloma. *Cancer*. 1992;69(6):1513-7. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19920315\)69:6<1513::aid-cncr2820690633>3.0.co;2-x](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19920315)69:6<1513::aid-cncr2820690633>3.0.co;2-x)
12. Knobel D, Zouhair A, Tsang RW, Poortmans P, Belkacémi Y, Bolla M, *et al.* Prognostic factors in solitary plasmacytoma of the bone: a multicenter Rare Cancer Network study. *BMC Cancer*. 2006;6:118. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-6-118>
13. Boll M, Parkins E, O'Connor SJM, Rawstron AC, Owen RG. Extramedullary plasmacytoma are characterized by a 'myeloma-like' immunophenotype and genotype and occult bone marrow involvement. *Br J Haematol*. 2010;151(5):525-7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08386.x>
14. Jung SH, Jo JC, Song GY, Ahn SY, Yang DH, Ahn JS, *et al.* Frontline therapy for newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Blood Res*. 2020;55(S1):S37-S42. <https://doi.org/10.5045/br.2020.S007>

REPORTE DE CASOS

Clormetina en micosis fungoide foliculotropa refractaria

Chlormethine in refractory folliculotropic mycosis fungoides

Rafael Montealegre¹, Xavier Rueda¹, Juan Ospina², John Nova¹

¹Unidad Funcional Dermatología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

²Unidad de Hemato Oncología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

Fecha de sometimiento: 12/07/2022

Fecha de aceptación: 17/08/2022

Disponible en internet: 29/06/2023

Resumen

La micosis fungoide es el linfoma cutáneo más frecuente. A diferencia de la micosis fungoide clásica, la micosis fungoide foliculotropa se asocia a refractariedad en el tratamiento y a un mal pronóstico. En Colombia, desde hace solo dos años se cuenta con el medicamento clormetina tópica. Se presentan tres casos de micosis fungoide foliculotropa resistente a tratamientos tópicos y sistémicos que tuvieron una excelente respuesta a la clormetina.

Palabras clave: micosis fungoide, linfoma cutáneo de células T, mecloretamina, compuestos de mostaza nitrogenada

Abstract

Mycosis fungoides is the most frequent cutaneous lymphoma. Unlike classic mycosis fungoides, folliculotropic mycosis fungoides is associated with refractory treatment and poor prognosis. In Colombia, topical chlormethine has been available for only two years. We present three cases of folliculotropic mycosis fungoides resistant to topical and systemic treatments, which had an excellent response to chlormethine.

Keywords: Mycosis fungoides; lymphoma, T-cell, cutaneous; mechlorethamine, nitrogen mustard compounds

Citación:

Montealegre R, Rueda X, Ospina J, Nova J. Clormetina en micosis fungoide foliculotropa refractaria. Rev Col Cancerol. 2023;27(2):271-4. <https://doi.org/10.35509/01239015.896>

Conflictos de interés:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Correspondencia:

John Nova

Unidad Funcional Dermatología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

Correo electrónico: jnovav1@gmail.com

Introducción

La micosis fungoide es el linfoma cutáneo más frecuente (1). La micosis fungoide foliculotropa (MFF) es una variedad de micosis fungoide que en algunas ocasiones se asocia a un peor pronóstico y a resistencia a las terapias convencionales (2).

Se presentan tres casos de MFF tratadas con terapias tópicas y sistémicas, con progresión de la enfermedad, las cuales tuvieron excelente respuesta al manejo con clormetina gel.

Caso 1. Paciente masculino de 72 años de edad, sin antecedentes de importancia, con lesiones pruriginosas en piel que empezaron en 2012. Cuando ingresó al hospital, en 2015, tenía placas eritematosas, anulares, con descamación fina, localizadas en cara, tronco y extremidades. Se le tomaron biopsias seriadas de la piel que permitieron diagnosticar MFF. Con los estudios de extensión se clasificó como un estadio IB (T2N0M0B0). Se trató con corticoides tópicos, imiquimod, fototerapia UVB, PUVAterapia, interferón y acitretín. En marzo de 2021, con un mSWAT (del inglés *modified Severity Weighted Assessment Tool*) del 38, se decidió iniciar tratamiento con clormetina gel al 0,02% una vez al día. Al mes presentó leve empeoramiento de las lesiones, pero a los tres meses el compromiso era del 13% y a los cinco, solo del 5%, por lo que se disminuyó la frecuencia de aplicación a tres veces por semana y un mes después a dos veces por semana ([figura 1](#)).



Figura 1. Clínica caso 1. A, B, E, F. Se observan extensas máculas y placas antes de iniciar manejo con clormetina. C, D, G, H. Se observa una importante mejoría luego de solo 5 meses de tratamiento.

Caso 2. Paciente femenina de 65 años de edad, con lesiones que iniciaron en 2003. En 2007 ingresó a la unidad de tratamiento donde se evidenciaron placas eritematosas, descamativas, localizadas en el tronco y en las extremidades. Mediante biopsias seriadas de piel se diagnosticó MFF; posteriormente se realizaron exámenes de extensión y se estadificó como enfermedad IB (T2N0M0B0). En los primeros años fue tratada con PUVAterapia y betametasona, con buena respuesta; luego, la enfermedad se tornó refractaria y progresó, por lo que recibió acitretina, metrotexato, doxorubicina (6 ciclos), fototerapia UVB, interferón, pralatrexate (10) ciclos y clorambucilo. Posteriormente apareció un único tumor que fue manejado con radioterapia. Las biopsias recientes no evidenciaron componente de célula grande, ni positividad para CD30. En agosto de 2021 la paciente presentó un mSWAT de 18, se decidió iniciar tratamiento con clormetina gel al 0,02% una vez al día, asociado a gemcitabina. Al mes de seguimiento, el mSWAT disminuyó a 12 y a los tres meses a 4. Durante los primeros dos meses de tratamiento la paciente reportó eritema, prurito e irritación que mejoraron con el uso de betametasona tópica ([figura 2](#)).



Figura 2. Clínica caso 2. A y B. Se observan placas pardas y eritematosas infiltradas antes de la terapia. C y D. Máculas pardas residuales después de 3 meses de manejo con clormetina.

Caso 3. Paciente femenina de 48 años de edad, con lesiones tipo parche que iniciaron en el 2000, con diagnóstico confirmado de MFF estadio IB, manejada con fototerapia con episodios prolongados de remisión; en 2017 presentó una lesión tumoral en la axila que se trató con radioterapia. En los dos últimos años se exacerbaron los parches, por lo cual en enero de 2021, con un mSWAT de 22, se inició tratamiento con clormetina gel al 0,02% de aplicación en las noches; las lesiones disminuyeron gradualmente hasta alcanzar, en diciembre de 2021, un mSWAT de 4 (figura 3).

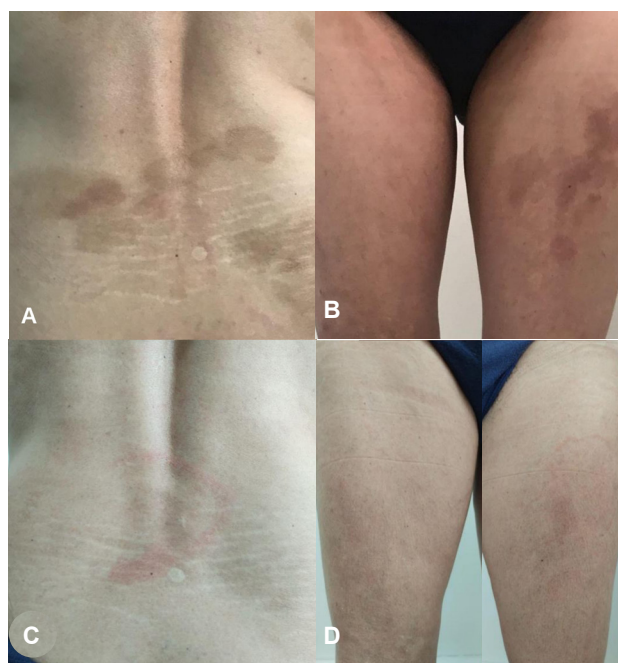


Figura 3. Clínica caso 3. A y B. Se observan lesiones tipo parche. C y D. Desaparición de los parches posterior a la terapia con clormetina.

Discusión

Como está documentado en la literatura para MFF, los tres casos descritos tuvieron numerosas recaídas y con el tiempo se tornaron refractarios a las diferentes terapias (1). La clormetina tópica, también conocida como mecloretamina o cloretamina, se ha usado para el tratamiento de la micosis fungoide desde 1959 (3). Inicialmente se usó como solución acuosa y en los años ochenta en ungüento (4). La efectividad de estas presentaciones varía del 37% al 60% (4-7). En 2013 se publicó un estudio de 260 pacientes comparando la efectividad entre clormetina ungüento y clormetina gel al 0,02%. La efectividad fue similar para ambas presentaciones,

logrando un mSWAT de 47% y 46% para clormetina ungüento y gel, respectivamente. Adicionalmente, los pacientes tratados con clormetina gel tuvieron una respuesta más rápida que el grupo que usó el ungüento ($p < 0,012$) (8).

En Colombia, la clormetina en gel se empezó a comercializar en 2020. Aunque este medicamento se indica para estadios de IA - IIA (9), se tuvo excelente respuesta en pacientes que ya estaban avanzando hacia el estadio tumoral.

El tratamiento con clormetina gel al 0,02% se realiza una vez al día hasta tener una respuesta completa o efectos adversos no tolerables (8). Los efectos adversos más comunes han sido las reacciones de hipersensibilidad; el 62% de los pacientes han presentado irritación, prurito, eritema e hiperpigmentación (8). Las modificaciones no aprobadas (*off label*) de la posología (aplicación 3 veces por semana), así como la coadministración de esteroides tópicos, pueden mejorar la tolerancia (10). En uno de los casos aquí descritos se logró una disminución de la frecuencia de aplicación sin reactivación de la enfermedad en un periodo de seguimiento de 6 meses.

Referencias

1. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019;133(16):1703-14. <https://doi.org/10.1182/blood.2019002852>
2. Mitteldorf C, Stadler R, Sander CA, Kempf W. Folliculotropic mycosis fungoides. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16(5):543-57. <https://doi.org/10.1111/ddg.13514>
3. Ramsay DL, Meller JA, Zackheim HS. Topical treatment of early cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1995;9(5):1031-56. PMID: 8522483
4. Price NM, Hoppe RT, Deneau DG. Ointment-based mechlorethamine treatment for mycosis fungoides. *Cancer*. 1983;52(12):2214-9. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19831215\)52:12%3C2214::aid-cncr2820521207%3E3.0.co;2-h](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19831215)52:12%3C2214::aid-cncr2820521207%3E3.0.co;2-h)
5. Hoppe RT, Abel EA, Deneau DG, Price NM. Mycosis fungoides: management with topical nitrogen mustard. *J Clin Oncol*. 1987;5(11):1796-803. <https://doi.org/10.1200/JCO.1987.5.11.1796>
6. Ramsay DL, Parnes RE, Dubin N. Response of mycosis fungoides to topical chemotherapy with mechlorethamine. *Arch Dermatol*. 1984;120(12):1585-90. PMID: 6508330
7. de Quatrebarbes J, Esteve E, Bagot M, Bernard P, Beylot-Barry M, Delaunay M, et al. Treatment of early-stage mycosis fungoides with twice-weekly applications of mechlorethamine and topical corticosteroids: a prospective study. *Arch Dermatol*. 2005;141(9):1117-20. <https://doi.org/10.1001/archderm.141.9.1117>

8. Lessin SR, Duvic M, Guitart J, Pandya AG, Strober BE, Olsen EA, *et al.* Topical chemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma: positive results of a randomized, controlled, multicenter trial testing the efficacy and safety of a novel mechlorethamine, 0.02%, gel in mycosis fungoides. *JAMA Dermatol.* 2013;149(1):25-32. <https://doi.org/10.1001/2013.jamadermatol.541>
9. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, *et al.* European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer.* 2017;77:57-74. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.02.027>
10. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessin SR, *et al.* Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sezary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(18):2598-607. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.0630>



Instituto Nacional
de Cancerología
Colombia

Por el control del cáncer

www.cancer.gov.co